

Zur zentralen Wirkung von Betarezeptorenblockern:
Wirkung von Sotalol auf den menschlichen Schlaf

Michael Singer



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554619_0073

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Hippus

Zur zentralen Wirkung von Betarezeptorenblockern:
Wirkung von Sotalol auf den menschlichen Schlaf

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Michael Singer

aus

Furth im Wald/Opf.

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. E. Rüther

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Hippius

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.03.1987

MEINEN ELTERN
MEINER FRAU

Gliederung	Seite
1. <u>Einleitung</u> : Wirkung von Beta-rezeptorenblockern auf den Schlaf	1
1.1. Definition des Betarezeptoren-blocker-Begriffes	1
1.2.1. Wichtige Wirkungen der Betarezeptorenblocker	3
1.2.2. Wirkungsspektrum und -stärke der verschiedenen Betarezeptorenblocker	4
1.2.3. Pharmakokinetik von Sotalol	6
1.2.4. Verteilung im Organismus	8
1.3. Biogene Amine und der Schlaf	10
1.3.1. Die Schlafstadien	10
1.3.2. Einfluß des adrenergen Systems auf den Schlaf	13
1.3.2.1. Neurophysiologie	13
1.3.2.2. Gebrauch von Vorstufen der Amine	15
1.3.2.3. Gebrauch der biochemischen Ausschalttechnik	15
1.3.2.4. Gebrauch von Synthesehemmern	16
1.3.2.5. Gebrauch der Ausschalttechnik mittels Elektrokoagulation	17
1.4. Betarezeptoren und das ZNS	19
1.4.1. Tierexperimentelle Untersuchungen	19
1.4.2. Hinweise auf zentralnervöse Wirkungen von Betarezeptoren-blocker i.S. sog. Nebenwirkungen	24

1.4.3.	Betarezeptorenblocker in der Behandlung des Angstsyndroms	27
1.4.4.	Schlafuntersuchungen mit Beta- rezeptorenblockern beim Menschen	30
1.4.5.	Der Einfluß von Betarezepto- renblockern auf Reaktions- und Konzentrationsvermögen	33
1.4.6.	Der Einfluß von Betarezepto- renblocker auf das EEG	36
1.5.	Fragestellung der Studie	37
2.	<u>Experimenteller Teil</u>	38
2.1.	Versuchsaufbau und Methodik	38
2.2.	Untersuchungsmethoden	38
2.3.	Versuchsplan	39
2.4.	Versuchsdurchführung	39
3.	<u>Ergebnisse</u>	41
3.1.	Pharmakokinetik	41
3.2.	Kardiovaskuläre Funktion	45
3.3.	Schlafuntersuchungen	48
3.3.1.	Subjektive Schlafqualität	48
3.3.2.	Auswertung der subjektiven Daten	49
3.3.3.	Auswertung der Schlafstadien	54
4.	<u>Diskussion</u>	69
4.1.	Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit der vor- handenen Literatur	69
4.2.	Pharmakokinetik	69
4.3.	Kardiovaskuläre Funktion	70
4.4.	Zentrale Wirkung von Sotalol	70

4.4.1.	Schlafuntersuchungen	70
4.4.2.	Psychometrische Messungen und psychologische Parameter	72
4.4.3.	Wirkung von Sotalol auf das Pharmako-EEG	73
4.4.4.	Ausblick	73
5.	<u>Zusammenfassung</u>	75
6.	Anhang	77
6.1.	Fragebögen	77
6.2.	Literaturverzeichnis	82
6.3.	Lebenslauf	

1. Wirkung von β -Rezeptoren-Blockern auf den Schlaf

1.1. Definition des β -Rezeptoren-Blocker-Begriffes

Der Rezeptorbegriff wurde 1905 von Langley zur Deutung der Curarewirkung an der quergestreiften Muskulatur entwickelt (62). Die Begriffe adrenerg und cholinerg wurden von Dale 1933 eingeführt. Er zeigte, daß die erregende Adrenalinwirkung durch Ergotalkaloide aufgehoben werden kann, während die Hemmwirkung unbeeinflusst bleibt (15). Jahrelang dachte man, daß zwei Mediatoren (Sympathin E und I, später Adrenalin und Noradrenalin) hierfür verantwortlich seien. Dies war der Hintergrund für die klassische Veröffentlichung von Ahlquist 1948 (1) in der er das Konzept von zwei adrenergen Rezeptoren entwickelte. In seinen Untersuchungen hatte er die Wirkung mehrerer einander ähnlicher Catecholamine auf verschiedene sympathisch innervierte Organe geprüft und dementsprechend den Begriff der Rezeptoren charakterisiert, die in fünf Hauptgruppen eingeteilt werden können:

1. Peripher kostriktorische Wirkung auf bestimmte glatte Muskeln (Hautgefäße, Speicheldrüsen, musculus dilatator pupillae; in hoher Dosierung auch Blutgefäße und Skelettmuskulatur)
2. Peripher dilatatorische Wirkung auf bestimmte glatte Muskeln (Bronchialtrakt, Darm; in niedriger Dosierung auch Gefäße der Skelettmuskulatur)
3. Erregende Wirkung am Herzen
(positiv inotrop, chronotrop, dromotrop und bathmotrop)
4. Metabolische Wirkung
(Glykogenolyse in der Leber und in den Muskeln;
Lipolyse mit Anstieg der Konzentration von Glucose und freien Fettsäuren im Plasma)

5. Erregende Wirkung am ZNS

(Atmungsstimulation, Erhöhung von Wachheit,
Appetitminderung)

Nach dem Konzept von Ahlquist wurde in zwei Rezeptorentypen unterteilt (die sogenannten α - und β -Rezeptoren) (2). Den α -Rezeptoren wurden die meisten erregenden Sympathicuswirkungen zugeteilt, wie Gefäßverengung, und Uteruskontraktion; außerdem die Verminderung der Darmmotorik als hemmende adrenergene Funktion. Den β -Rezeptoren wurden die meisten hemmenden Sympathicusfunktionen übertragen, wie Uteruserschlaffung, Dilatation der Bronchialmuskulatur und die erregenden Sympathicuswirkungen am Herzen. 1967 wurden die β -Rezeptoren von Lands nach einer Untersuchung mit fünfzehn sympathomimetisch wirksamen Substanzen in β -1 und β -2-Rezeptoren unterteilt, wobei ersteren die erregenden Wirkungen am Herzen und Stoffwechseleffekte, zweiteren die Hemmwirkung an der glatten Muskulatur zufielen (61). Alle β -Rezeptoren-Blocker sind chemisch dem Isoproterenol eng verwandt und können daher als dessen Derivate angesehen werden (5). Die β -rezeptoren-blockierende Wirkung ist an das L(-)Isomer gebunden. Die D(+)Isomere beeinflussen die β -adrenergen Rezeptoren nur gering. Dies wird häufig genutzt um spezifische von unspezifischen Wirkungen zu trennen. Die Seitenkette der meisten β -Rezeptoren-Blocker trägt an der N-Gruppe einen Isopropylrest, der für eine Interaktion mit den β -Rezeptoren notwendig zu sein scheint. Die Substituenten am aromatischen Ring bestimmen dagegen die agonisierende bzw. blockierende Wirksamkeit und die Spezifität. Die präzise Lokalisation und die Struktur der adrenergen Rezeptoren in den Zellen ist nicht bekannt, wohingegen es sehr viele Hinweise für die Annahme gibt, daß Veränderungen des intrazellulären Spiegels von zyklischer AMP für die betarezeptoren-

bedingten Eigenschaften der Catecholamine verantwortlich sind.

Viel Interesse bestand in der Erforschung der Verwandtschaft der β -Rezeptoren zu der Adenylcyclase. Es wurde unterstellt, daß der Rezeptor selbst Teil oder regulatorisches Unterteil der Adenylcyclase sei (81).

Die klarste Definition eines Blockers der adrenergen β -Rezeptoren beinhaltet eine spezifische kompetitive und damit reversible Blockade der als typisch β -adrenerge Effekte klassifizierten Wirkungen einer adrenergen Stimulation (Barret und Fitzgerald) (5). Nur Substanzen, die in erster Linie durch ihren Antagonismus gegenüber β -Stimulatoren charakterisiert sind, werden als β -Rezeptoren-Blocker bezeichnet.

Das am längsten im Handel befindliche Betasympatholytikum ist das Propranolol, das im Tierversuch keine karzinogene Wirkung zeigte und in der Klinik, insbesondere in den USA, eine breitgefächerte Anwendung findet.

1.2.1. Wichtige Wirkungen der β -Rezeptoren-Blocker

1. Am Herzen (sog. β -1 - blockierende Wirkung):

Verminderung der Frequenz des normalen Sinusknotens und tiefer gelegener Schrittmacherzentren, Verlangsamung der atrioventrikulären Überleitungsgeschwindigkeit, Abnahme der Kontraktilität und des Herzminutenvolumens

2. An den Gefäßen:

Arteriolenenerweiterung

3. An der Bronchialmuskulatur (sog. β -2 - blockierende Wirkung):

Konstriktion der glatten Muskulatur des Bronchialbaumes mit Zunahme des Atemwiderstandes.

Hieraus ergeben sich Indikationen und Kontraindikationen: Indikationen sind das sog. hyperkinetische Herzsyndrom, arterielle Hypertonie, Angina pectoris, tachycarde Arrhythmien (wobei Sotalol als Antiarrhythmikum wie alle anderen Blocker in Klasse II eingeordnet wird, aber auch - durch die Eigenschaft einer Verlängerung der Refraktärzeit - in Klasse III), Cardiomyopathien, subvalvuläre Aortenstenose, Pulmonalstenose, Mitralstenose, Fallot'sche Tetralogie; weiterhin Hyperthyreose, Migräne, Glaukom. Neuerdings auch psychiatrische Indikationen, wie Angstzustände (sog. Angstsyndrom), Straß, Alkoholentzugssyndrom, Psychosen unterschiedlicher Genese und der Tremor.

Kontraindikationen sind manifeste Herzinsuffizienz, AV-Block II. und III. Grades, ausgeprägte Bradycardie, cardiogener Schock, Obstruktion der Atemwege.

Relative Kontraindikationen sind Neigung zu Spontanhypoglykämien, Diabetes mellitus, Einnahme von Monoaminooxydasehemmern.

An Nebenwirkungen wurden neben gastrointestinalen Symptomen, wie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation und allergischen Reaktionen, wie Fieber und thrombopenischer Purpura auch Symptome wie Schlaflosigkeit, aber auch Schläfrigkeit, Müdigkeit, Benommenheit, Verwirrtheit, Euphorie, Depression, Halluzination beobachtet, die als mögliche ZNS-Nebenwirkungen interpretiert wurden. (24/25/57/92/100).

1.2.2. Wirkungsspektrum und -stärke der verschiedenen β -Rezeptoren-Blocker

1. Relative β -blockierende Wirkungsstärke:

Hier liegt Sotalol zwischen Proteranol und Propranolol.

2. Organspezifität:

Practolol wird als β -1-spezifisch angesehen. Propranolol und Sotalol besitzen keine Spezifität gegenüber den postulierten β -1- und β -2-Rezeptoren.

3. β -adrenerge Eigenaktivität ("intrinsic"-sympathomimetische adrenerge Aktivität, isoprenalinartige Wirkung):

diese weisen z.B. Oxprenolol und in stärkerem Maße Dichlorisoprenalin auf, nicht hingegen Propranolol und Sotalol.

4. Unspezifische Wirksamkeit (Membranstabilisierende, chinidinartige, antiarrhythmische, bzw. lokal-anästhetische Wirkung):

Propranolol wurde in hohen Dosen als Lokalanästhetikum eingesetzt mit einem dem Lidocain entsprechendem Effekt (91). Oxprenolol ist in dieser Hinsicht nur halb so wirksam, während Sotalol und Practolol nur schwach lokalanästhetisch wirken. Die chinidinartige generell cardiodepressive Wirkung der β -Rezeptoren-Blocker wurde für Todesfälle nach Überdosierung verantwortlich gemacht.

5. Metabolische Wirkung:

Die glykogenolytische und lipolytische Wirkung der β -sympathomimetika wird möglicherweise über das Adenylcyklasesystem vermittelt.

6. Durchgängigkeit an der Blut/Hirnschranke:

Die Permeabilität der Blut/Hirnschranke für β -Rezeptoren ist abhängig von ihren hydrophilen bzw. lipophilen Eigenschaften. Hydrophil sind Sotalol und Atenolol. Lipophil sind Propranolol, Pindolol, Oxprenolol, Metoprolol und Alprenolol. Die Permeabilitätseigenschaft wird immer wieder als Kriterium zur Entscheidung der Frage herangezogen, ob β -Rezeptoren-Blocker zentral oder peripher wirksam sind.

Hierbei wird oft nicht berücksichtigt, daß Metaboliten der β -Rezeptoren-Blocker u.U. ganz andere Permeabilitätseigenschaften besitzen, und daher auch Aussagen nur mit Einschränkung möglich sind.

1.2.3. Pharmakokinetik von Sotalol (MJ 1999)

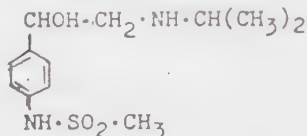


Abb. 1

Sotalol wurde 1965 von Lish und seinen Kollegen erstmals beschrieben (65). Die Substanz ist einzigartig unter den β -Blockern, da sie spezifisch alle β -Rezeptoren blockiert und keine "intrinsic" adrenerge oder Membranwirkung aufweist (3). Sotalol wird auch als "reiner" β -Blocker bezeichnet.

Das Hydrochlorid ist gut wasserlöslich und diffundiert folglich passiv durch die Mucosa des Gastrointestinaltrakts. Im Tierversuch wurde eine Resorptionsquote von 70 bis 80 % ermittelt (Schnelle) (86). Sundquist et al. bestätigten 1976 durch einen Versuch mit gesunden Versuchspersonen (einmalige Gabe von Sotalol p.o.) diese gute Resorption. Ca. 73 % der Dosis wurden während 72 Stunden unverändert über die Nieren ausgeschieden. Die absolute Bioverfügbarkeit nach oraler Verabreichung betrug annähernd 100 %, so daß eine Metabolisierung zu vernachlässigen ist. Eine Bindung an Serumproteine war nicht nachweisbar. Die aus der renalen Ausscheidung errechnete Ganzkörperhalbwertszeit betrug 15 Stunden. Auch nach chronischer Einnahme blieb dieser Parameter gleich (95). Folglich zeigt Sotalol auch über längere Zeit keine Enzyminduktion; die Ausscheidung wird nicht erhöht.

Shanks sowie Brown et al. fanden 1975 bei gesteigerten Dosen von Sotalol (einmal 25 mg bis 800 mg) immer größere Wirkungen auf die durch Belastung induzierte Tachycardie; ein Plateau stellte sich nicht ein; ein maximaler Effekt schien nicht einmal mit 800 mg erreicht. Es fielen ansehnliche Differenzen im Plasmaspiegel verschiedener Versuchspersonen bei gleicher Dosis auf. Die Ursache hierfür ist nicht klar. Möglicherweise sind Unterschiede in der Eliminationsrate verantwortlich. Substantielle mittlere Plasmaspiegel wurden 30 min. nach Verabreichung festgestellt, ein Gipfel nach zwei bis drei Stunden. Die errechnete relativ lange Plasma-Halbwertszeit betrug 13 Stunden (vergleiche hierzu Sundquist 1976). Toxizität in diesen hohen Dosen wurde nicht festgestellt. Die Autoren vertraten aufgrund ihrer Forschungsergebnisse die Ansicht, daß ein- oder zweimalige orale Verabreichung von Sotalol eine zufriedenstellende 24-Stunden-wirkende Betarezeptorenblockade gewährleistet (11, 90)

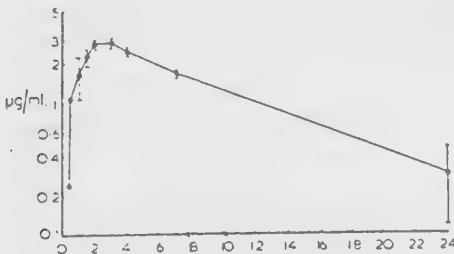


Abb. 2: Plasmakonzentration von Sotalol nach oraler Gabe von 400 mg an 4 Versuchspersonen (90)

1.2.4. Verteilung im Organismus

Lösungseigenschaft, Resorptionsquote, Proteinbindung und Metabolisierung entscheiden darüber, wie sich die Beta-blocker in den verschiedenen Geweben verteilen. Bei einer radiographischen Studie an weißen Mäusen verschwand ^{14}C Propranolol innerhalb von 5 Minuten aus dem Blut und wurde von den meisten Geweben aufgenommen. Die höchste Radioaktivität zeigten ZNS, Lunge, Leber und Nieren. 20 bis 40 Minuten nach Injektion des markierten Propranolol befanden sich in diesen Organen noch erhebliche Mengen unveränderter, nicht metabolisierter Substanz. Eine genaue Hirnverteilungsuntersuchung machte es für Masouka und Kollegen wahrscheinlich, daß Propranolol von bestimmten Strukturen im ZNS aufgenommen und gebunden wird, besonders in der grauen Substanz der Großhirnrinde (68). Sundquist und Niemen fanden an Ratten, daß Sotalol in Herz, Nieren, und Leber doppelt so konzentriert war wie im Plasma. Im Gegensatz hierzu betrug die Plasmakonzentration von Propranolol 1/10 der von Sotalol. Im Gehirn ließen sich nur minimale Sotalolmengen nachweisen, während Propranolol im Rattengehirn kumulierte (96).

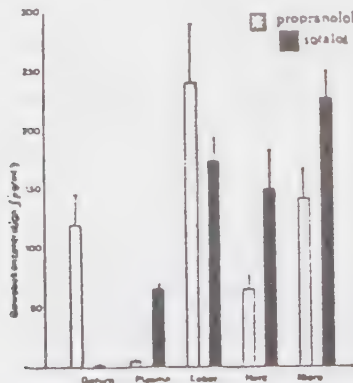


Abb. 3: Die Verteilung der Wirkstoffe im Gewebe verschiedener Organe und im Plasma nach oraler Gabe von dreimal 100 mg Propranolol bzw. viermal 200 mg Sotalol an Ratten, nach Sundquist u. Nieminen (96)

Nach einer einmaligen Dosisverabreichung dringt Sotalol nur sehr langsam in den Liquor ein. 8 Stunden nach einer einmaligen Gabe von 240 mg Sotalol sind die Spiegel im Liquor und Plasma 0,25 µg/l bzw. 0,9 µg/l (Rinne und Kaitaniemi 1974) (80). 24 Stunden nach einer einmaligen Gabe von 240 mg Sotalol beträgt das Verhältnis von Liquorkonzentration zu Serumkonzentration bereits 0,2 µg/l : 0,4 µg/l. Der Spiegel von Sotalol im Liquor erreicht jedoch nur 11,9 % des maximalen Plasmaspiegels (Sundquist 1976) (95). In Tierexperimenten wurden 3 bis 4 % der Plasmakonzentration im Gehirn von Ratten nach einer einmaligen oder wiederholten Gabe von Sotalol innerhalb eines Tages gefunden. Im Vergleich dazu war das Verhältnis von Plasma- zur Gehirnkonzentration von Propranolol 1 : 20 (Sundquist 1976) (96). Garvey und Ram fanden nach einer chronischen und oralen Verabreichung von Sotalol über 14 Tage 15 µg/mg Sotalol im Cortex und 3 µg/mg im limbischen System. Die Konzentration im Plasma lag bei 0,4 µg/l (28). Dies würde für eine Kumulation von Sotalol im Gehirn, möglicherweise im Cortex, nach längerer wiederholter Gabe sprechen. Arbeiten über Liquorkonzentrationen von Sotalol nach Langzeittherapie beim Menschen liegen nicht vor.

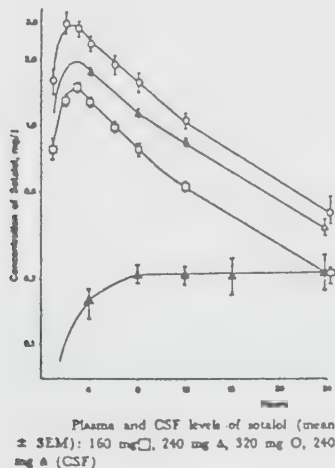


Abb. 4: Plasma- und Liquorkonzentrationen von Sotalol bei einmaliger oraler Gabe von 240 mg nach Sundquist 1976 (95)

1.3. Biogene Amine und der Schlaf

1.3.1. Die Schlafstadien

Alles was man heute weiß deutet darauf hin, daß das schlaf-regulierende Substrat oder System seinen Sitz im Gehirn hat (53). Die Entwicklung der Elektroencephalographie durch Berger im Jahre 1929 brachte der Schlafforschung wesentliche neue Impulse (7). Der Schlaf besteht aus zwei übergeordneten Stadien, die sich mit Hilfe von EEG, EOG und EMG differenzieren lassen. Eines wird nach Jouvet paradoxer Schlaf genannt (PS), bzw. REM- oder Traumschlaf, der sich durch zwei phänomenologische Aspekte auszeichnet; zum einen durch die tonische Aktivität, d.h. gemischt frequente EEG-Aktivität (dem Wachzustand nicht unähnlich) und durch ein vollständiges Nachlassen des Muskeltonus; zum anderen durch die phasische Aktivität, d.h. schnelle Augenbewegungen (rapid eye movements = REM) (50 bis 60/min.) und im EEG - zumindest nachgewiesen bei Katzen - durch sogenannte ponto-geniculo-occipitale spikes (PGOS) mit hoher Amplitude, die zumeist zeitlich den REMs korreliert sind (48). 1971 haben Rechtschaffen und Mitarbeiter durch besondere Aufzeichnungsmethoden den PGOS ähnliche Phänomene beim Menschen beobachtet (79). Das zweite übergeordnete Stadium wird zusammengefaßt als Non REM - Schlaf (NREM) bezeichnet. Er umfaßt die Schlafstadien 1 bis 4, wobei Stadium 1 dem leichten Schlaf, Stadium 4 dem tiefen Schlaf entspricht. Im Stadium 2 sind im EEG die sogenannten Schlafspindeln und K-Komplexe zu beobachten. Die Stadien 3 und 4 werden wegen der gehäuft auftretenden niederfrequenten Wellen im EEG auch unter dem Begriff langsamer Schlaf (slow wave sleep = SWS) zusammengefaßt. Während des NonREM-Schlafes ist ein gewisser Haltemuskeltonus in einigen Muskelgruppen noch vorhanden (78).

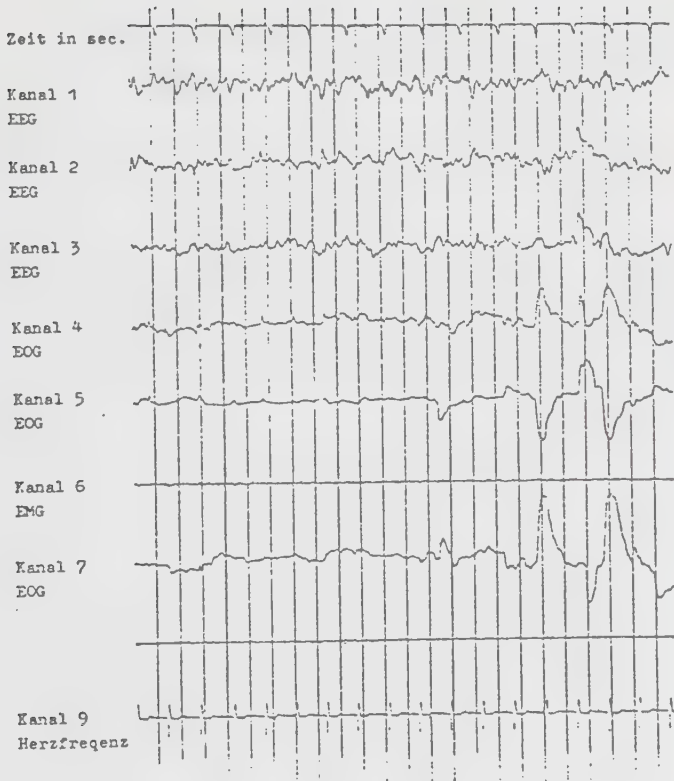


Abb. 5: Muster einer polygraphischen Ableitung. Stadium REM: Typische Augenbewegungen (Kanal 4,5 und 7 rechts im Bild); Muskeltonus niedrig (Kanal 6)

Eine normale Schlafperiode weist einen zyklischen Verlauf auf. Nach dem Einschlafen werden zunehmend tiefere Schlafstadien erreicht, die nach etwa einer Stunde von einer Traumphase abgelöst werden. Diese geht gewöhnlich mit REMs einher. Ein solcher Zyklus wiederholt sich drei- bis sechsmal pro Nacht.

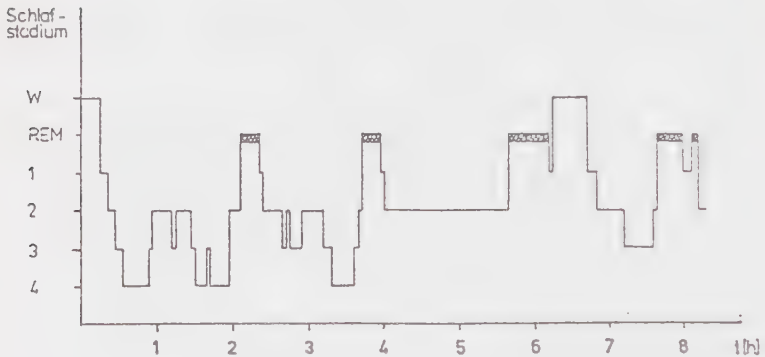


Abb. 6: Schlafprofil einer Nacht. Der Schläfer durchläuft vier REM-Perioden. Gegen Ende der Nacht wird der Schlaf leichter (weniger Stadium 3 und 4).

Von Bedeutung für den subjektiv empfundenen Erholungseffekt ist die Schlafmotorik, d.h. die während des Schlafes mehrfach eingenommene Haltungsänderung. Physiologisch findet man u.a. eine verminderte Atmung, eine Abnahme der Pulsfrequenz, Hautwiderstandserhöhung infolge einer verminderten Schweißsekretion und Abnahme der Magen-Darm-Motilität. Für das Aufwachen gilt, daß der Betreffende sich am wohlsten fühlt, wenn dies in der Einschlaf- bzw. Traumphase erfolgt; geschieht dies in den Tiefschlafstadien ist mit Konzentrationsschwäche und Verstimtheit zu rechnen.

1.3.2. Einfluß des adrenergen Systems auf den Schlaf

1.3.2.1. Neurophysiologie

Die Schlafstadien sind wie Herzfrequenz, Rektaltemperatur, etc. biologische Konstanten, die quantitativ meßbar sind (48). Man kann sie in Beziehung setzen zu quantitativen Veränderungen der Gehirnfunktion, die durch biochemische, neuropharmakologische oder strukturelle Eingriffe entstanden sind. Es ist auch möglich, die circadianen Variationen der Schlafstadien und den Schlaf/Wach-Rhythmus mit den circadianen biochemischen Veränderungen im Gehirn zu korrelieren. Die biochemischen Vorgänge, die den Schlaf/Wach-Rhythmus und dem Träumen zugrunde liegen, sind noch weitgehend ungeklärt. Man vermutet, die Mitwirkung einer Reihe von Neurotransmittern, insbesondere Serotonin und Noradrenalin.

F.O. Schmitt führte 1962 die Begriffe "trocken" und "naß" in die Neurophysiologie ein (85). Gemeint sind im ersten Fall die elektrischen Regulationsmechanismen, im zweiten Fall die neurohumoralen Übermittlungsmechanismen mit ihren spezifischen Überträgerstoffen (in der Hauptsache den Catecholaminen (CA) Noradrenalin (NA) und seiner Vorstufe Dopamin (DA), dem Indolamin Serotonin, dem Tryptamin und dem Acetylcholin).

Es steht fest, daß bei diesen aminergen und cholinergen Systemen der Wirkstoff schon im Zellkörper (Soma und Perikaryon) vorliegt, sich durch axoplasmatischen Fluß entlang der Nervenfasern bis zu den Terminalen bewegt, wo er, auf Erregung hin als Transmitter oder Modulator abgegeben, auf lokale spezifische Rezeptoren wirkt. Lange Zeit wurde das NA aufgrund vieler Experimente teils als "Wachsubstanz", teils als "Schlafstoff" betrachtet.

In niedrigen Dosen hat eine NA-Injektion bei Katzen zu einer corticalen Aktivierung geführt, begleitet von einer Zunahme des peripheren Sympathicotonus (18). Versuche haben auch gezeigt, daß eine Blutdruckerhöhung alleine ein EEG "arousal" (Weckreaktion) induzieren kann (6), ' möglicherweise über periphere Mechanismen. Mandell und Spooner haben in ihrer Liste von 1968 21 Experimente aufgeführt (von Versuchen am Küken bis am Menschen), in denen NA in die Gehirnventrikel oder direkt ins Gehirn injiziert wurde. "Sedierung", "Schlaf", "Tiefenanästhesie" und sogar "Bewußtlosigkeit" wurden beschrieben (67). Auf die Möglichkeit einer Beeinflussung des Wach/Schlaf-Rhythmus durch die circadiane Periodik der biogenen Amine wurde schon hingewiesen. 1964 beobachteten Matussek und Patschke im Gehirn von Hamstern, also von Nachtlebewesen, einen Serotoninkonzentrationsanstieg während der Ruheperiode, in der der NA-Spiegel leicht erniedrigt war. In der motorischen Aktivitätsphase erreichte das Serotonin seinen Tiefstwert und stieg im Anschluß daran mit dem NA wieder an (70).

Quay fand 1965 an Ratten, ebenfalls ausgesprochenen Nachttieren, eine nächtliche Serotoninkonzentrationsabnahme um 40 % im Gehirn. Einen gegenläufigen NA-Rhythmus konnte er nicht bestätigen (77). Pujol und Mitarbeiter beschrieben 1968 eine Zunahme der Hirn-NA-Umsatzrate während des paradoxen Schlafs(76).

1967 wiesen Halberg und Kollegen mittels verfeinerter Methoden einen circadianen Rhythmus des Blutserotonins bei Menschen mit einem Hoch in den frühen Morgenstunden, d.h. zur Zeit höchster REM-Aktivität, nach (35).

Die Tatsache, daß die biogenen Amine selbst nicht die Blut-Hirn-Schranke bei Säugern passieren können, bereitete anfangs größere Schwierigkeiten bei der Erforschung des Wirkungsmodus dieser Stoffe auf den Schlaf.

1.3.2.2. Gebrauch von Vorstufen der Amine

Ein Fortschritt war der Einsatz von Vorstufen der biogenen Amine, für die die Blut-Hirn-Schranke kein Hindernis darstellt. Dihydroxyphenylalanin ist der Vorläufer von Dopamin und Noradrenalin.

Die Verabreichung von L-Dopa führt zu einer Zunahme des Wachanteiles bei Katzen (19).

Die Injektion von Dihydroxyphenylserin, einer direkten Vorstufe von Noradrenalin, erhöht bei Ratten den Slow-Wave-Sleep und den REM-Schlaf (40).

1.3.2.3. Gebrauch der bioschemischen Ausschalttechnik

Auch die Verfeinerung der biochemischen Ausschalttechnik ergab bessere Anhaltspunkte über die Funktion der Amine in der Organisation des Wachseins und des Schlafes.

Reserpin, das zu einer neuralen Entspeicherung von Catecholaminen und Serotonin führt, unterdrückt bei Katzen den NREM- und länger noch den REM-Schlaf, vor allem dessen "tonische" Phänomene, während die "phasischen" Phänomene vermehrt auftreten. Mit einer nachfolgenden Injektion von 5-Hydroxytryptophan (5-HTP), einer Serotonin-Vorstufe, erreicht man ein sofortiges Auftreten von langsamen Wellen im EEG, wohingegen eine Vorbehandlung mit Dihydroxyphenylalanin die Reserpinwirkung auf den paradoxen Schlaf verhindert (Matsumoto und Jouvet) (69).

Dieses Ergebnis bestätigt eine Studie von Stern und Morgan (1973), die ergab, daß Reserpin bei Katzen intraperitoneal injiziert den REM-Schlaf vermindert. Am dritten Tag der Verabreichung normalisierte sich der Schlaf jedoch wieder, obwohl die Spiegel von Serotonin und Noradrenalin um 50 % erniedrigt blieben (94).

Andere Untersuchungen haben jedoch keine übereinstimmenden Resultate gezeigt.

Coulter et al. beschrieben 1971, daß Reserpin bei Menschen den REM-Schlaf gesteigert und den Slow-Wave-Sleep vermindert hat (14).

1.3.2.4. Gebrauch von Synthesehemmern

Die Verminderung des zentralen Catecholamin-Spiegels durch Synthesehemmer wie Alpha-Methyl-Para-Tyrosin (AMPT), das die Catecholamin-Synthese auf der Tyrosin-Hydroxylase-Stufe hemmt, geht nach Jouviet mit einer Verminderung des Wachanteiles einher (49). Auch wurde beschrieben, daß nach Vorbehandlung mit AMPT durch Amphetamin-Injektionen - was zu einer Abgabe von NA an den Terminalen führt - keine Weckreaktion bei Katzen mehr ausgelöst werden kann (9). Es scheint folglich für das Wachsein ein gewisses NA-Bombardement des Vorderhirns (inkl. Cortex) von Bedeutung zu sein. AMPT soll auch zu einer selektiven REM-Schlaf-Unterdrückung geführt haben (48). Hartmann (1970) und Stern und Hartmann (1971) beobachteten bei Ratten, denen sie AMPT verabreicht hatten, eine Zunahme des REM-Schlafes, außerdem bei REM-Entzug eine Erniedrigung der NA-Synthese. Sie folgerten daraus, daß der REM-Schlaf bei der Bereithaltung von NA-Reserven eine Rolle spiele (37, 93). Wayatt und Kollegen demonstrierten nach Gabe von Alpha-Methyl-Para-Phenylalanin (AMPH), einem weiteren wirksamen spezifischen Catecholamin-Synthesehemmer, an Menschen ebenfalls einen Anstieg der totalen REM-Schlafzeit. Es zeigte sich keine Veränderung im NREM-Schlaf (105). AMPT und AMPH beeinflussen die gesamte Catecholaminsynthese. Es wurde versucht, zwischen Dopamin und Noradrenalin zu differenzieren. Segales und Errell studierten den Einfluß von Pimozid, ein dem Haloperidol chemisch verwandtem Neuroleptikum und einem selektivem Dopamin-Antagonisten auf den menschlichen Schlaf (89).

Sechs gesunden Versuchspersonen gab man das Medikament in Dosierungen (1 mg und 4 mg), die nachgewiesenermaßen eine zentrale Wirkung bei Menschen haben (Janke und Debus) (1972) (46). Es wurde nur ein geringer Effekt auf das EEG-Schlafmuster festgestellt: Eine minimale, nicht signifikante Abnahme von Stadium 1 während der ersten Pimozid-Nacht, jedoch eine statistisch signifikante ($p < 0,005$) Zunahme von REM-Schlaf im ersten Drittel der zweiten Pimozid-Nacht. Die Dauer der ersten REM-Periode nahm in der ersten Pimozid-Nacht signifikant ab ($p < 0,05$). Wenn man annimmt, daß die Pimozidwirkung auf einer dopaminergen Blockade beruht, deuten diese Ergebnisse auf einen nur geringen Einfluß von Dopamin auf den menschlichen Schlaf hin (89).

Disulfram, das die NA-Synthese selektiv auf der Stufe der Dopamin-Beta-Hydroxylase hemmt, hat bei Katzen des PS unterdrückt und zu einer Abnahme der PGOs während REM geführt. Dieses Phänomen soll von einer Verminderung des Wachanteiles begleitet worden sein (21).

1.3.2.5. Gebrauch der Ausschalttechnik mittels Elektrokoagulation

Mit der Einführung der biochemisch-pharmakologischen Methode der Fluoreszenz-Histochemie durch Falck et al. (1962) und mit Hilfe der Methode der Ausschaltung bestimmter zentralnervöser Areale durch Elektrokoagulation oder durch deren elektrischer Stimulation gelang es, die Monoamine bestimmten zentralnervösen Systemen zuzuordnen und weitere Anhaltspunkte über deren Beteiligung bei der Regulation des Wachseins und des Schlafes zu erhalten (23). Es hat sich gezeigt, daß die Mehrzahl der Zellkörper der Noradrenalin enthaltenden Neuronen im Hirnstamm lokalisiert sind. Die wichtigste Agglomeration noradrenalinhaltiger Zellkörper liegt im lateralen Teil des bulbopontinen Tegmentum (vorwiegend im Locus coeruleus).

Sie senden Axonbündel rostralwärts, die hauptsächlich Hirnrinde und Hippocampus versorgen. Die dopaminhaltigen Pericarya finden sich in der substantia nigra, die Serotoninzellen in den Raphe-Kernen des Hirnstammes (23). Im Locus coeruleus sind auch Monoaminoxidase (MAO)-haltige Zellen lokalisiert (23, 48).

MAO-Hemmer haben sich als stärkste Wirkstoffe zur Unterdrückung des PS erwiesen (gleichzeitig damit verschwand auch die MAO im Locus coeruleus). Die Tatsache, daß NA-haltige Zellen sich ebenfalls dort befinden, deutet auf eine noradrenerge Beteiligung am PS hin.

Bilaterale Zerstörung beider nuclei läßt nach Jouvét die Noradrenalinkonzentration signifikant und selektiv in rostralen Abschnitten des Gehirns absinken (48). Elektrokoagulation vorderer Anteile des Locus coeruleus oder der von dort ausgehenden coeruleo-corticalen adrenergen Faserbündeln führt zu Hypersomnie, d.h. Zunahme von NREM- und REM-Schlaf. Läsionen im hinteren Drittel des Locus coeruleus führen zum Verschwinden der für REM-Schlaf typischen Muskelatonie. Nach Zerstörung des mittleren und hinteren Drittels des Locus coeruleus gehen die "phasischen" Aspekte des PS und die corticale Desynchronisation verloren. Nach Ansicht von Jouvét sind die Mechanismen, durch die der Locus coeruleus in den PS eingreift, äußerst komplexer Natur und noch bei weitem nicht klar. Dies wird noch dadurch kompliziert, daß der hintere Teil des (serotonergen) Raphe-Systems für die Auslösung des PS verantwortlich zu sein scheint, wie Jouvét aufgrund seiner Versuchsergebnisse vermutet (49).

Die zentralen noradrenergen Wege und Nuclei, insbesondere der Locus coeruleus haben eine wichtige Rolle bei der "arousal reaction", wobei eine Stimulation genauso wie andere Formen der Hyperaktivität reduziert oder völlig ausgelöscht werden kann mit lokaler oder systemischer Gabe von Betarezeptorenblocker.

Die Diskussion über die Schlaf-Wach-Regulation hat gute Gründe dahingehend ergeben, daß von aktivierenden und dämpfenden Einflüssen verschiedener Nervenverbände mit spezifischen Aktivitätsmustern auszugehen ist. Deren dualistische Repräsentanz stellt die Grundlage für den Schlaf-Wach-Rhythmus dar. Hierzu gehören demzufolge Neurotransmitter (biogene Amine), z.B. Serotonin, Tryptamin für Schlaf- bzw. NREM-Phasen und Catecholamine, z.B. Noradrenalin, Dopamin für den Wachzustand und die REM-Phasen.

1.4. Betarezeptorenblocker und das ZNS

1.4.1. Tierexperimentelle Untersuchungen

Es gibt viele Hinweise aus tierexperimentellen Untersuchungen, daß Betarezeptoren im ZNS existieren, und daß Betablocker an Tieren einen zentralen Effekt haben, indem sie Affektverhalten, Vigilanz und Lernverhalten verändern. Es ist ebenfalls sehr wahrscheinlich, daß Betarezeptorenblocker einen echten zentralen Effekt haben, obwohl dies bis jetzt noch nicht zweifelsfrei bewiesen werden konnte. Durch elektrische Stimulation des Locus coeruleus an Katzen wurde eine elektrocutikale "arousal reaction" ausgelöst (Koella in Kielholz: Betablocker und das ZNS); sowohl durch i.v. Injektion oder auch lokale, d.h. cortikale Applikation von Betablockern (Propranolol und Oxprenolol) ließ sich diese verkürzen und es kam zu einer Zunahme der Synchronisation der Spontan-EEG-Aktivität. Alpha-adrenerge Blocker zeigen diesen Effekt nicht. Lokalmikroiontophoretische Applikation von Sotalol, das wenig anästhetische Eigenschaften besitzt, antagonisiert die durch Noradrenalin und durch Stimulation auf den locus coeruleus ausgeübte verlangsamende Wirkung (54).

Day und Roach schließlich beobachteten an nicht anästhesierten Tieren nach intracerebroventrikulärer Injektion von Isoprenalin eine Zunahme des Blutdrucks und des Herzschlages. Eine Vorbehandlung mit intracerebroventrikulär appliziertem Propranolol hob diesen Anstieg auf (16).

Connor, Rossi und Baker fanden, daß nach intracerebraler Vorbehandlung mit Betarezeptorenblockern ein Antagonismus von Tremor durch Catecholamine verhindert werden konnte (13).

Garvey und Ram untersuchten den hypotensiven Effekt von zentral applizierten Betarezeptorenblockern. Sie fanden eine signifikante Abnahme von Blutdruck, Herzfrequenz und Herzkontraktilität nach Propranolol-Verabreichung in das Hypocampus und Pindolol-Verabreichung in das Septum. Bemerkenswert war, daß Sotalol-Injektionen in verschiedenen Gehirnregionen das kardiovaskuläre System in dieser Untersuchung nicht beeinflußt haben (27).

Lish, Weikel und Dungen zeigten, daß Sotalol nur eine schwache ZNS-Wirkung im Tierversuch hatte; nur nach sehr hohen Dosen ergaben sich Zeichen von Ataxie, Hyperaktivität und Ptosis. Nach i.v. Injektion in curarisierten Katzen wurde das normale Wach-EEG verändert.

In Dosen höher als 40 mg/kg KG intraperitoneal verabreicht, zeigte sich eine Abnahme der Spontanaktivität und einige langsame Wellen im EEG-Muster. Nach ihren Untersuchungen ergab sich Sotalol als der stärkste unspezifische Betarezeptorenblocker, der bisher bekannt ist (65). In verschiedenen Versuchsreihen konnte keine übereinstimmende zentralnervöse bzw. sedierende Wirkung von Betarezeptorenblockern nachgewiesen werden. In ihrem klassischen Experiment demonstrierten Leszkovszky und Tardos 1965 an Mäusen einen sedierenden Effekt bei einer Dosis von 100 mg/kg KG sc. Propranolol und mehr. Der Barbituratschlaf von Mäusen und Ratten wurde nach Voraussgabe von Propranolol signifikant verlängert; weiterhin fand sich eine Ataxie, und eine antikonvulsive Wirkung wurde beschrieben (64). 1966 zeigten Murmann, Almirante u. Saccani-Guelfi, daß in nicht toxischen Dosen Propranolol und Promethalol ZNS-dämpfende Eigenschaften haben (akute Hexobarbitaltoxizität wurde erhöht, Elektroschock induziertes Kampfverhalten bei Mäusen reduziert). Diese Eigenschaften wurden nicht durch INPEA geteilt, das andererseits einige zentral erregende Effekte in diesen Tests aufwies. Aus dieser auffallenden Differenz schlossen die Autoren, daß hierbei eine Betarezeptorenblockade nicht beteiligt sei (71).

Ilyntchenok, Gilinsky et al. zeigten, daß die intravenösen Gaben von INPEA und Applikation in den lateralen Ventrikel bei Kaninchen und Katzen EEG-arousal provoziert und zu einer Zunahme der spontanen Aktivität der Corticalneuronen führt (43).

Keld Hermannsen zeigte in einer Studie von 1969, wobei er den Effekt verschiedener Betarezeptorenblocker auf die Hexobarbital-induzierte Narkose an Mäusen untersuchte, daß Propranolol eine stark potenzierende Wirkung auf den barbituratinduzierten Schlaf an Mäusen ergab, wobei Sotalol deutlich schwächer wirkte, und INPEA keinen Effekt hatte. Dies war nach Ansicht des Autors ein Indiz dafür, daß die ZNS-dämpfende Wirkung der Betarezeptorenblocker nicht an eine spezielle chemische Konfiguration gebunden ist. Die beiden optischen Isomeren von Propranolol zeigten einen ähnlichen barbituratpotenzierenden Effekt trotz der Tatsache, daß das Isomer einen wesentlich geringeren betablockierenden Effekt hat. Die ZNS-dämpfenden Eigenschaften der verschiedenen Betarezeptorenblocker in Bezug auf die Toxizität dieser Medikamente wurden nur als Randeffekte beurteilt (41).

1977 zeigten Wimbish, Martz und Forney, daß L-Propranolol die ethanolinduzierte Narkose im Tierversuch verstärkte; dies gilt für Dextro- und Laevo-Propranolol, wobei Practolol (ohne lokalanästhetische Eigenschaften) dies nicht erbrachte. Hieraus schlossen die Autoren, daß eine betablockierende Eigenschaft alleine für eine Verlängerung der ethanolinduzierten Narkose als Voraussetzung nicht ausreicht (103).

Die Untersuchung von Laverty und Taylor im Jahre 1968 zeigte, daß Propranolol leicht die Blut-Hirn-Schranke penetriert und den hypnotischen Effekt von Chloralhydrat an Ratten und Mäusen verlängert.

Dieses Ergebnis bestätigt und erweitert die Erkenntnisse aus den Untersuchungen von Leszkowsky und Tardos sowie Murmann et al. (64, 71). Allerdings wurde bei dieser Studie keine Verhaltensänderung nach akuter und chronischer Applikation von Propranolol intraperitoneal oder peroral beobachtet (63).

In ihrer Untersuchung von 1970 zeigten Bainbridge und Greenwood, daß Sotalol einen offensichtlich sedierenden Effekt an Ratten hatte, die konditioniert waren, Elektroschocks als Stimulanz zu erwarten, und an Ratten, die durch stereotaktische Läsionen überirritierbar waren.

Es zeigte sich hierbei eine gleiche Wirkung des Dextroisomers, so daß dieses Ergebnis ebenfalls nicht allein auf eine Blockade der betaadrenergen Rezeptoren zurückgeführt werden kann (4). Dies steht in Übereinstimmung mit der Untersuchung von Murmann et al. (71), insofern, als dort der hochspezifische Betablocker INPEA im Gegensatz zu Propranolol eine ZNS-stimulierende Wirkung zeigte und daß die sedierende Wirkung von Propranolol unabhängig von der weitgehend adrenergen inaktiven L- und bei der betablockierenden D-Form auftrat.

Zehn Jahre nach dem Bericht von Leszkowsky (64) zeigten Iyer et al. in einer Untersuchung mit Propranolol an Ratten zum Teil Gegensätzliches. So potenzierte der Betablocker zwar Alkohol, führte jedoch nicht zu einer Verlängerung des Barbituratschlafes. Eine antikonvulsive Wirkung bei normalen und mit Reserpin vorbehandelten Ratten wurde wiederum aufgezeigt. Mögliche Wirkungsmechanismen durch Enzymhemmung wurden diskutiert (45). Bei einer Schlafstudie von Hartmann und Zwilling mit Propranolol an Ratten hatte dieses Pharmakon keinen klaren Effekt auf Wachzeit, synchronisierten und nicht-synchronisierten Schlaf der Tiere (39).

1.4.2. Hinweise auf zentralnervöse Wirkung von Beta-rezeptorenblockern im Sinne sog. Nebenwirkungen

Greenblatt und Koch-Deser beschrieben Störungen des ZNS in mehreren Studien. Müdigkeit, Schwindel, Schwäche und Leere im Kopf waren die häufigsten unerwünschten Wirkungen (34). In vielen Studien wurde dies als mögliche Manifestation einer verminderten Herzauswurfleistung diskutiert. In anderen wurde dies als direkte Wirkung auf das ZNS interpretiert. In einigen Tierstudien zeigte Propranolol eine zentrale, muskelrelaxierende, sedierende und antikonvulsive Eigenschaft (Greenblatt u. Shader 1972) (33). Waal (1967) berichtete von einer Propranolol-induzierten Depression an Patienten, die sehr hohe Dosen über sehr lange Zeit erhielten. In einigen Fällen kam es zu Suicidversuchen (101). Die Bedeutung der Propranolol-induzierten Depression wurde ebenfalls 1967 von Fitzgerald diskutiert, insbesondere die Inzidenz von Depressionen von 0,1 % und weniger (25). Hinselwood berichtete 1969 von Halluzinationen unter Propranolol (42). Visuelle Störungen wie Halluzinationen, Flimmern vor den Augen, Störungen des Schlafes, wie Schlaflosigkeit und Alpträume, wurden bei 0,5 % von den beobachteten Patienten von Stephen berichtet (92).

Die groß angelegte Studie von Tyrer (1976) ergab keinen signifikanten zentralen Effekt nach einer einmaligen Gabe von 120 mg Propranolol. Keiner der physiologischen und psychologischen Tests zeigte eine Veränderung im Vergleich zu Placebo; nur eine Tendenz zu mehr "Besorgtheit" unter Propranolol war zu verzeichnen. Die Ergebnisse mit Sotalol waren zweifelhaft. Die Häufung von "Schläfrigkeit" und "Benommenheit" waren für die Autoren schwer als Begleiterscheinungen einer peripheren Blockade zu erklären und wurden mehr als echte sedierende Effekte interpretiert. Bei einem Performance-Test zeigten sich überraschenderweise gegensätzliche Tendenzen. Die Analyse der zentral-physiologischen Messungen ergab, daß nur Sotalol einen sedierenden Effekt hatte, da Sotalol, und nicht Propranolol, die Latenz der "evoked response" im EEG, allerdings nicht signifikant, erhöhte. Die Analyse der EEG's zeigte keine klaren Tendenzen.

Wie schon in vorausgegangenen Studien mit Propranolol traten auch hier bei sehr hohen Dosen Sotalol (600mg/die) visuelle und akustische Halluzinationen auf. Ein anderer Patient beklagte sich über ein "prickelndes Gefühl wie Elektroschocks in den Gliedern" unter der Einnahme von 160 mg Sotalol tgl. (100).

Lader und Tyrer wählten Propranolol (einmal 120 mg) und Sotalol (einmal 240 mg), um zentrale Effekte der Blocker bei gesunden Versuchspersonen nachzuweisen. In ihrer Methodik benutzten sie Selbstbewertungsskalen (Körpersymptome), physiologische Tests (EEG, evozierte Potentiale, "power spectral Analyse" - 40 sec. EEG-Muster, Analyse des 2-32 Hz Spektrums, Fingertremor etc.) und psychologische Tests (Reaktionszeit, Kartensortieren, Symbole kopieren, etc.). "Keine unzweifelhaften zentralen Effekte" wurden mit Sotalol und Propranolol nach einmaliger Gabe gefunden. Subjektive Stimmungsveränderungen wie Verwirrtheit und Müdigkeit wurden bei Sotalol bemerkt und nach Sotalol- und Propranolol-Einnahme fühlten sich einige Versuchspersonen beunruhigt. Eine der sensibelsten Meßmethoden einer zentralen Wirksamkeit von Pharmaka ist der prozentuale Anteil der Aktivität im schnellsten EEG-Wellen-Band (13,5 - 26,0 Hz). Placebo, Sotalol und Propranolol waren hier extrem ähnlich (31 - 34 %) (57). Diazepam verursacht - zum Vergleich - im Wach-EEG, wie von Saletu beschrieben, eine signifikante Vermehrung der Beta-Aktivität im 12,5 - 30 Hz-Bereich. Im Ruhe-EEG kommt es zu einer signifikanten Vermehrung der Delta- (1 - 4 Hz) und Theta- (4 - 7 Hz) Aktivität (sedativer Effekt), während die Alpha- (8 - 12 Hz) und dominante Frequenz abnehmen.

Die Beta-Aktivierung zeigte sich erst mit zunehmendem Abklingen der langsamen Wellen. (84). Betablockade wurde erzielt, worauf der signifikante Pulsfrequenzabfall bei beiden Medikamenten hinwies. (Der Autor vertrat die Ansicht, daß dies schon genügt haben könne, die Versuchspersonen besorgt zu machen). Keine signifikanten peripheren physiologischen Veränderungen kamen vor. Lader hielt es für unwahrscheinlich, daß das Auftreten von Müdigkeit und Verwirrtheit bei Sotalol ganz und gar durch sekundäre periphere Mechanismen zu erklären sei. Eine klare Interpretation dieser subjektiven Stimmungslagen war ihm nicht möglich. Sie konnten jedoch auf einen möglichen zentralen Wirkungsmodus hindeuten, der allerdings so gering sein konnte, um durch diese objektiven Meßmethoden erfaßt werden zu können (57).

1.4.3. Betarezeptorenblocker bei der Behandlung des Angstsyndroms

In den letzten Jahren wurde die Behandlung einer Symptomatik, die im englischen Sprachraum mit dem Begriff "anxiety" umschrieben wird, mit Betablockern versucht.

Nach einer Definition von Lauer handelt es sich um einen Persönlichkeitsentzug = Ängstlichkeit mit einem emotional affektiven Zustand. Dies kennt man als Komponente vieler psychiatrischer Krankheiten (Depression, Phobien, Schizophrenien, Organneurosen, etc.). Ist dieses Gefühl ungerichtet, so wird der Begriff "anxiety-state" gebraucht (58). In seiner vollständigen Manifestation weist dieses Krankheitsbild eine Prävalenz von 2 - 5 % der Gesamtbevölkerung auf (56). Mildere Ausprägungen sind häufiger und betreffen vielleicht etwa 1/4 der erwachsenen Bevölkerung (59).

Granville-Grossmann charakterisiert dieses Syndrom durch grundlose Angstgefühle, Angespanntsein und Panik, verbunden mit einem Nachlassen der Konzentration und Schlaflosigkeit (32). Nach Lader zählen zu den subjektiven Symptomen noch Schwindel, Schwäche und Trockenheit im Mund (58). Fast immer treten physische Störungen auf wie Herzklopfen, Tremor, Schwitzen, Harnabgang, Durchfälle, etc. (32/58).

Objektive Messungen haben erbracht, daß die Pulsrate steigt, die Schweißproduktion vermehrt und der Speichelfluß vermindert wird, der Muskeltonus wird eindeutig erhöht. Die meisten dieser Veränderungen lassen sich auf eine erhöhte Aktivität im Vegetativum, vor allem im beta-adrenergen System, zurückführen (60).

Die Überwiegende Zahl der Medikamente, die zur Anxiolyse eingesetzt werden (z.B. Barbiturate und Benzodiazepine), haben vor allem einen wesentlichen zentral-sedierenden Effekt und nur wenig oder keine periphere Wirkung. Diese Therapie ist darauf begründet, daß das Angst-Syndrom vom ZNS und insbesondere im limbischen System ausgelöst wird (32).

Seit den ersten Forschungsberichten über die therapeutische Wirksamkeit der Betablocker bei Patienten mit Angst-Syndrom entspann sich eine Diskussion über den Wirkungsmodus dieser Pharmaka. Im wesentlichen werden eine alleinige periphere Betablockade und/oder ein möglicher zentral-sedierender Effekt erörtert.

1965 fanden Turner et al., daß Betablockade die Pulsrate bei Patienten mit Angst-Syndrom tiefer abfallen ließ als bei normalen Kontrollpersonen (97). Ein weiterer klinischer Versuch mit solchen Patienten ergab, daß der Betablocker Propranolol wirksamer als Placebo war bei der Beseitigung von vegetativen Beschwerden wie Herzklopfen, starkem Schwitzen und Durchfall, aber wenig Einfluß auf die psychische Symptome wie Unruhe und Angespanntsein hatte (31).

Bei einer Doppel-Blind-Studie mit Sotalol und Placebo (mittlere Dosis 124 mg/d) gaben ausgewählte Patienten mit Angst-Syndromen anhand der "Hamilton-rating-scale for Anxiety" (Skalierung von Körpersymptomen und subjektiven Stimmungen) Sotalol den Vorzug was kardio-vaskuläre Symptome ($p < 0,001$), muskuläre Symptome ($p < 0,01$), Angespanntsein, Befürchtungen und urogenitale Symptome ($p < 0,05$) angeht. Einige Patienten fühlten sich sogar geistig reger, ruhiger, zufriedener und glücklicher ($p < 0,05$) mit Sotalol (99).

Ein Vergleich Propranolol (mittlere Dosis 120 mg/d) mit Diazepam (Valium) erbrachte eine klare Präferenz für Diazepam; zudem wurde Propranolol nicht durchweg Placebo vorgezogen. Der Betablocker war jedoch fast ebenso wirksam wie Placebo bei den Patienten mit vorwiegend somatischen Symptomen, aber signifikant schlechter bei der Gruppe mit psychischen Symptomen (99). Eine Studie mit Sotalol und Diazepam bestätigte dieses Ergebnis. Beide Substanzen wurden als wirksam bei der Streßerleichterung von anxiety-Patienten gesehen, wobei ein klarer Vorteil an Valium ging, wenn man als Wirksamkeitskriterium die Hamilton-Skala benützt. Dies wird jedoch nach Ansicht des Autors durch die starken Nebenwirkungen von Valium kompensiert. Man muß, so folgert Scarazzolo, die hohe Wirksamkeit von Valium bei Patienten mit Angst-Syndrom gegen die letztlich zu vernachlässigenden Nebenwirkungen von Sotalol abwägen (88).

D-Propranolol, das die gleichen Eigenschaften wie das L-Isomer, jedoch nur 1/60 der betablockierenden hat, ist bei "anxiety" allerdings unwirksam (10).

Dies spricht nach Ansicht mehrerer Autoren eher für einen peripheren Wirkungsmodus der Betablocker (Granville-Grossman, 32), (Lader u. Tyrer, 57).

1.4.4. Schlafuntersuchungen mit Betarezeptorenblockern am Menschen

Serotonin spielt eine wichtige Rolle im Schlafregulationsmechanismus. Wie von Quay 1965 berichtet, hat der Serotoninspiegel im Gehirn einen zirkadianen Rhythmus und variiert in Phasen mit der Schlafdichte (77). Tierversuche von Jouvet (1967) zeigten an Katzen, daß intraperitoneal verabreichtes L-Tryptophan (Vorstufe von Serotonin) in relativ hoher Dosis oberhalb 1 g eine Zunahme von NonREM-Schlaf auf Kosten von REM-Schlaf ergab (47).

Beim Menschen zeigten Oswald et al., daß in oralen Dosen von 5 bis 10 g L-Tryptophan die Latenzzeit verkürzte, d.h. die Zeit vor Schlafbeginn (1966) (73).

Williams fand 1971, daß an gesunden Versuchspersonen eine orale Gabe von 7,5 g L-Tryptophan zu einer Zunahme von Stadium 3 und 4 auf Kosten der Wachzeit führte (102). Eine Zunahme von REM-Schlaf als Antwort auf L-Tryptophan wurde andererseits von Mandell et al. berichtet (66). Hartmann zeigte 1974 eine Verkürzung der Schlaflatenz um 50 % und auch der Latenz von REM-Schlaf (38).

Am Menschen beobachteten Wyatt et al. nach einer kurzfristigen Gabe von 5-Hydroxy-Tryptophan alleine eine Vermehrung des REM-Schlafes ohne Beeinflussung des Slow-Wave-Sleep. Der schlafanstoßende Effekt von L-Tryptophan wurde im Sinne von zentralen serotonergen Schlafmechanismen interpretiert, obwohl Tryptophan nur in sehr hohen Dosen Effekte auf Schlafstadien beim Menschen ergab (104). Die Rolle der metabolischen Wege ist noch nicht geklärt.

Propranolol hat in der Studie von Dunleavy et al. beim Menschen bei der einmaligen Gabe von 120 mg keinen erkennbaren Effekt auf die gemessenen Schlafvariablen; es fielen auch keine Trends auf (20). Kaye und Godtlibsen untersuchten 1977 den Effekt von Metoprolol und Acebutolol auf die Schlafvariablen an gesunden Versuchspersonen. Keines der beiden Medikamente zeigte eine signifikante Wirkung. Allerdings wurde ein vorübergehender Effekt bei bestimmten Schlafparametern in der ersten Nacht nach der Medikamenteneinnahme beobachtet mit einer vollständigen Rückkehr zur "baseline" in der darauffolgenden Nacht, ohne erkennbaren "rebound". An Nebenwirkungen wurden bei dieser Studie neben Schläfrigkeit, Kältegefühl an den Extremitäten beobachtet (51). Zum Vergleich reduzierte Diazepam (5 bis 10 mg) signifikant Tiefschlafstadien vor allem nach chronischer Verabreichung, wie Kales et al. beschrieben (50). Zudem verlängert Diazepam signifikant leichte Schlafstadien, wie von Saletu aufgezeigt (84). In einer doppelblind-placebo-kontrollierten Studie mit 10 gesunden Probanden wurden von Betts et al. die Auswirkungen der Betarezeptoren Metoprolol, Propranolol, Pindolol und Atenolol auf subjektive und objektive Schlafparameter 1983 untersucht. Es fanden sich Hinweise dahingehend, daß lipophile Betarezeptorenblocker wie Propranolol, Metoprolol und Pindolol die subjektiven Schlafparameter deutlich beeinflussten, belegt in Form von bezüglich subjektiver Eindrücke standardisierten Fragebögen am Morgen nach der Untersuchung. Pindolol erhöhte schon in geringen Dosen die Traumfrequenz. Metoprolol und Propranolol taten dies erst in höheren Dosen.

Unter Pindolol und Propranolol stieg ebenfalls die Anzahl der subjektiv empfundenen Wachphasen an. Die Auswirkungen von Atenolol (hydrophil) unterschieden sich nicht von Placebo. Die objektiven Parameter, die Aufzeichnungen des Schlafes, zeigten lediglich einen Unterschied bei Pindolol, wobei hier die REM-Phasen verringert waren (8).

Im Tierversuch zeigte Koella, daß die kombinierte Gabe von L-Tryptophan (20 mg/kg Körpergewicht) und Oxprenolol (0,3 mg/kg Körpergewicht) zu einer deutlichen Zunahme des Schlafes führte, während beide Substanzen einzeln verabreicht keinen erkennbaren Effekt erzielten (54). Um die zentralen serotonergen Mechanismen und Auswirkungen auf den Schlaf zu erforschen wurden die Schlafstadien nach chronischer Verabreichung der Serotoninvorstufe L-5-Hydroxytryptophan unter Zugabe eines peripheren Decarboxylasehemmers der aromatischen Aminosäuren an Normalprobanden untersucht. Aus diesem Versuch von Rüther et al. (82) war zu schließen, daß eine chronische zentrale Serotoninerhöhung durch 5-HPT den Slow-Wave-Sleep nicht vermehrt und nicht schlafinduzierend wirkt, wie die Serotoninhypothese und Experimente mit Tryptophan vermuten ließen (Wyatt et al., 104). Um die schlaffördernde Wirkung der Kombination von L-Tryptophan und Betablocker zu studieren, gaben Rüther et al. 1977 eine Kombination von 1 g L-Tryptophan und 40 mg Oxprenolol bei gesunden Versuchspersonen. Die gewählte Kombination hatte keinen Effekt auf die "Total-Sleep-Time" (TST). Die Schlaflatenzen zu Stadium 3 und Stadium REM wurden unter der Verum-Gabe im Vergleich zu Placebo und "Recovery" erhöht, allerdings nicht signifikant. Der Prozentsatz von REM-Schlaf zeigte ebenfalls eine Zunahme, die allerdings ebenso keine signifikante Höhe erreichte. Slow-Wave-Sleep nahm hingegen als Prozentsatz von "Total-Sleep-Time" auf 22 % von 19,8 %, während

der Verum-Nächte im Vergleich zu Placebo zu, und war signifikant mit einem 0,05 Niveau, während Stadium 3 von 49,9 % TST Placebo auf 46,0 % TST während der Medikamentennächte abnahm ($p < 0,05$). Um die Veränderungen in der Schlafarchitektur zu untersuchen wurden in der Auswertung die Nächte gedrittelt. Es zeigte sich, daß es im ersten Drittel der Nacht zu einer signifikanten Zunahme von Slow-Wave-Sleep auf 21 % im Vergleich zu Placebo kam ($p < 0,05$). Eine weitere, jedoch nicht signifikante Zunahme folgte in der nachfolgenden Periode der Nacht. Die beobachtete Zunahme von Slow-Wave-Sleep bei der kombinierten Verabreichung von L-Tryptophan mit Oxprenolol wurde von den Autoren als Hinweis für einen Potenzierungseffekt der Betarezeptorenblocker auf die pharmakologisch induzierte Stimulation serotonerger Schlafmechanismen interpretiert. Die Veränderungen der Schlafarchitektur wurden durch eine initiale Suppression von Slow-Wave-Sleep gefolgt von einem rebound in den folgenden Anteilen der Nacht interpretiert (83).

1.4.5. Der Einfluß von Betarezeptorenblockern auf Reaktions- und Konzentrationsvermögen

In vielen Studien wurde die Auswirkung von Betarezeptorenbehandlung auf psychologisch/psychomotorische Parameter untersucht. Glaister, Harrison und Allnutt entdeckten 1973 eine zunehmende Beeinträchtigung beim Pursuit-Rotor-Test 12 Minuten nach i.v. Gabe von Oxprenolol (0,2 mg pro kg Körpergewicht) (30).

Oxprenolol hatte keinen meßbaren Effekt (Hand-Auge-Koordination, Seriensubstraktion) nach einer einmaligen Gabe von 40 und 80 mg oral und i.v. (Turner und Hedges 1973) (98). Bisher gab es nur eine Studie, in der eine zentrale Wirksamkeit in niedriger Dosierung von Propranolol beschrieben wurde (Bryan, Efiong et al. 1974). Propranolol zeigte eine signifikante Verlangsamung der Reaktion nach 80 mg oral und ergab so den Hinweis auf eine zentraldämpfende Wirkung in dieser Dosis. Aber diese sedierende Wirkung konnte ebenso ein peripherer Effekt sein (12).

Harms zeigte 1981, daß Atenolol keinen signifikanten Einfluß auf die Reaktionszeit des visuellen Systems vor der kombinierten psychischen/physischen Belastung hatte und legte dar, daß sogar nach Belastung eine hochsignifikante Verringerung der visuellen Reaktionszeit bei gleichzeitiger Reduktion der Meßwertstreuung im Vergleich zu Placebo nachzuweisen ist, somit ein günstiger Einfluß auf die Vigilanz besteht (36).

In anderen ZNS-Funktionstests demonstrierten Bryan, Efiong et al. 1974, daß sich durch eine einmalige orale Gabe von Propranolol (40 oder 80 mg) die Hand-Auge-Koordination signifikant verschlechterte und die Reaktionszeit 1,5 und 3 Stunden nach der Verabreichung signifikant verlängerte (12).

In der Studie von Ogle und Turner (1974), die ebenfalls den Pursuit-Rotor, die Reaktionszeit und die sogenannte critical-flicker-frequency¹ als Tests für ZNS-Funktion benutzten, reichte die Dosis Propranolol/Oxprenolol von der gewöhnlichen anxiolytischen 10 oder 40 mg bis zu einer relativ hohen Dosis von 160 mg. Obwohl sich einige Hinweise auf eine Beeinträchtigung bei den Versuchspersonen zeigte, konnte keine Signifikanz nachgewiesen werden. Als Nebenwirkung wurde bei einigen Probanden Schwindel beobachtet (72). Jüngste Studien mit Atenolol ergaben keinen Einfluß auf Reaktions- und Konzentrationsvermögen (Harms et al. 1981) (36).

In unserer Studie wurde an gesunden Versuchspersonen die Wirkung von Sotalol auf psychophysiologische Variablen wie Psychomotorik, Gedächtnis, Wahrnehmung, Vigilanz, Konzentration und subjektive Befindlichkeit erhoben und in Beziehung zu der Höhe der verabreichten Dosis, bzw. des Plasmaspiegels gesetzt. Es ergaben sich einige signifikante Ergebnisse. Unter Sotalol nahm die Trefferzahl bei "Aiming"-beidhändig ab. Im Zahlen-nachsprechen war die Leistung höher. Im Konzentrationsleistungstest war die Gesamtzahl erhöht, also die Leistung gestiegen und die Schwankungsbreite erniedrigt. In der subjektiven Befindlichkeit nahm die Variable Benommenheit ab. Die Leistung bei 320 mg lag höher als bei Placebo; unter 960 mg sah man einen Abfall der Leistung der Probanden (vergleiche Doktorarbeit: Psychometrische Messungen zur zentralnervösen Wirksamkeit des Betarezeptorenblockers Sotalol, Autor Manfred Eberle) (22).

1) critical-flicker-frequency (Flimmerverschmelzungsfrequenz)

1.4.6. Der Einfluß von Betarezeptorenblocker auf das EEG

Weiterhin wurde in unserer gemeinsamen Studie, die in drei parallel laufenden Versuchsreihen angelegt war, die Wirkung von Sotalol auf das Pharmako-EEG untersucht. Kaye und Godtlibsen hatten in einer Studie, die 1977 durchgeführt wurde, im Ruhe-EEG nach i.v. Gabe von 25 mg Acebutol keine signifikanten Veränderungen beobachtet (52).

Im Gegensatz hierzu ergab unsere Studie ein konträres Ergebnis. Im EEG-Power-Spectrum gab es im Delta-, Theta- und Beta-Bereich keine Effekte. Die Spektralparameter wurden durch 320 und 960 mg gleich beeinflusst. Unter Sotalol fielen gegenüber Placebo ante die absolute und relative Alphaleistung, sowie die dominante Alpha-amplitude über vier Tage kontinuierlich ab. Dies ließe sich nach Ansicht des Autors durch eine zentrale Kumulation der Substanz erklären, was auch angesichts ihrer geringer Lipophilität und ihrer langsamen Pharmakokinetik im ZNS zu erwarten wäre (vergleiche Doktorarbeit: Zur zentralnervösen Wirkung von Betarezeptorenblockern: Wirkung von Sotalol auf das Pharmako-EEG, Autor Vitius Irrgang) (44). (Vergleiche hierzu auch 1.4.2. 3. 24/25).

1.5. Fragestellung der Studie

Die Einführung hat gezeigt, daß die Frage einer zentralen Wirksamkeit von Betablockern noch offen ist.

Insbesondere über die Beeinflussung von Angstsymptomatik kann eine zentrale Betablockade, eine unspezifische zentrale Wirkung und eine periphere Wirkung diskutiert werden.

Als Nebenwirkung von Sotalol waren Schlaflosigkeit (Rinne und Kaitamieni), sowie Müdigkeit (Prichard und Boaker) (75) und auch Alpträume beschrieben worden. Die Wirkung von Betarezeptoren auf das Schlaf-EEG sollte untersucht werden, ebenso wie die subjektive Beurteilung der Versuchspersonen bezüglich der Schlafqualität während bzw. nach Betarezeptoreinnahme geprüft wurde..

Wir wählten den Betarezeptorenblocker Sotalol, da dieser als "reiner" Blocker keine betaadrenergen Eigenwirkungen oder membranstabilisierende Wirkung hat. Wir gaben Sotalol in zwei verschiedenen Dosierungen, 320 mg und in der relativ hohen Dosierung von 960 mg, um zu vermeiden, daß die Dosis unter der zentralen Wirksamkeitsschwelle liegt, da Sotalol als hydrophile Substanz die Blut/Liquor-Schranke nur in geringer Menge überschreitet.

2. Experimenteller Teil

2.1. Versuchsaufbau und Methodik

Als Probanden für die Studie wurden 12 freiwillige Versuchspersonen ohne psychiatrische Auffälligkeiten in der Vorgeschichte, im Alter von 18 bis 30 Jahren beiderlei Geschlechts ausgewählt. Frauen während der Menstruation wurden ausgeschlossen.

Die Versuchspersonen mußten mindestens vier Wochen ohne Medikamente sein. Ausnahme waren Antikontrazeptiva. Es fand eine ambulante Voruntersuchung statt, wobei Blutbild und Urinstatus untersucht wurden, ein Ruhe- und Belastungs-EKG durchgeführt wurden, ein MMPI-Test (Minnesota-Multiphasic-Personality-Inventory), ein Wach-EEG, eine körperliche Untersuchung, sowie ein freies Interview durch einen Psychiater.

2.2. Untersuchungsmethoden

Es erfolgte eine telemetrische polygraphische Ganznachtschlafableitung, wobei je zwei Versuchspersonen in einer Nacht, untergebracht in zwei separaten Räumen, überwacht von zwei Versuchsleitern, gleichzeitig untersucht wurden. (Telemetrie: Intrinsic; Polygraphie: Schwarzer Achtkanal).

Die Ableitungen wurden nach Rechtschaffen und Kales angelegt, Mit Ausnahme des EÜG, wo eine differente Rechts/Links-Ableitung erfolgte.

2.3. Versuchsplan

Die Studie war in 11 konsekutiven Nächten, nach dem üblichen Programm für Schlafuntersuchungen angelegt. Zwei Adaptionsnächte, zur Eingewöhnung für die Probanden an die ungewohnte Schlafumgebung und die Begleitumstände, bedingt durch die technischen Apparaturen; Tag drei bis fünf wurde Placebo gegeben (Base-Line), Tag sechs bis neun Verum, bzw. Sotalol (Drug-Line), Tag zehn und elf wiederum Placebo (Recovery-Line).

2.4. Versuchsdurchführung

Das informierte Einverständnis der Versuchspersonen lag vor. Sie hatten ein Merkblatt erhalten mit dem Satz: "Sie erhalten ein ungefährliches Medikament mit unbestimmter Wirkung auf den Schlaf". Die Versuchspersonen kamen eineinhalb Stunden vor ihrer gewohnten Einschlafzeit. Jeden Abend vor Versuch und jeden Morgen nach Versuch wurde ein Schlaffragebogen über die Befindlichkeit bzw. die subjektive Schlafqualität ausgefüllt, nach einem Punktesystem per Hand bewertet und durch ein Computerprogramm weiterausgewertet, wobei eine höhere Punktezahl einem subjektiv negativerem Erleben entspricht. Bei dem Doppelblindversuch wurden beide Dosierungen, 320 und 960 mg Sotalol, um 22 Uhr verabreicht (peroral). Eine Stunde nach der Einnahme, ca. um 23 Uhr, erfolgte "Licht aus", auf besonderen Wunsch auch früher. Die Probanden schliefen in abgedunkelten Zimmern; "Aufwachen" war nach acht Stunden. Zehn und vierundzwanzig Stunden nach Einnahme von Sotalol wurde Blut zur Bestimmung der Serumkonzentration in je 10 ml Blut in Heparinmonovetten abgenommen. Die Bestimmung selbst erfolgte mittels einer spektrofluorometrischen Nachweismethode nach Garret und Schnelle (1971) (26).

Messungen von Blutdruck und Puls wurden jeweils um 23 Uhr und um 7 Uhr durchgeführt. Das Nachtschlaf-EEG wurde visuell dreißigsekundenweise nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales nach Schlafstadien ausgewertet (78). Diese Auswertung wurde durch Computer statistisch weiterverarbeitet; hierfür war ein eigenes Programm entwickelt worden. Es wurden Mittelwerte und Standardabweichungen für jede Versuchsperson und jede Medikamentengruppe unter den Bedingungen Placebo bzw. Sotalol erhoben. Mittels t-Test wurde auf signifikante Unterschiede geprüft.

Folgende Schlafvariablen wurden untersucht:

1. Schlaflatenz = Latenz von Stadium 2
2. Latenz von Stadium REM
3. Stadium 1 (= Gesamtstadium 1 in Minuten während SPT)
4. Stadium 2
5. Stadium SWS = Slow-Wave-Sleep
6. Stadium REM
7. Stadium MT = Movement-Time = Zeit mit Körperbewegung
8. Wachzeit = Stadium G
9. Schlafzeit = Gesamtschlafperiode = SPT in Minuten
10. Stadiumwechsel = Gesamtzahl der Stadienwechsel während SPT

3. Ergebnisse

3.1. Pharmakokinetik

Die Graphiken Nr. 1/2 zeigen die Plasmaspiegelkurven der beiden Dosierungsgruppen, 320 mg und 960 mg Sotalol. Bereits nach der ersten Einnahme lag der Zehn-Stunden-Wert in einer Höhe, die auch in den darauffolgenden Tagen nicht wesentlich überschritten wurde.

Schon bei einer einmaligen täglichen Gabe von Sotalol wird somit das "Steady state" bereits nach der ersten Verabreichung erreicht. Auch nach dem Absetzen des Medikamentes fällt die Plasmakonzentration nicht sofort auf Null ab; noch am zehnten und elften Tag waren meßbare Substanzkonzentrationen nachweisbar, insbesondere bei der hohen Dosis.

Entsprechend der Pharmakokinetik von Sotalol, die Prozessen 1. Ordnung entspricht, zeigte sich bei 960 mg Sotalol ein etwa dreimal so hoher Plasmaspiegel wie bei 320 mg (Abb. 6).

Die Graphiken Nr. 1 und Nr. 2 zeigen die Plasmakonzentrationen von Sotalol zehn Stunden und vierundzwanzig Stunden nach der Verabreichung von 320 mg Sotalol oder 960 mg Sotalol in den Nächten 6 bis 9.

In den Nächten 1 bis 5 und 10 bis 11 wurde Placebo gegeben, wobei die Nächte 1 und 2 (nicht dargestellt) Adaptionsnächte waren.

n = 6 (gesunde Probanden) in jeder Gruppe.

Mittelwerte und Standardabweichungen sind dargestellt.

Abb. 6: Sotalol-Plasmakonzentrationen

320 mg Sotalol

$\mu\text{g/ml}$			drug	recovery
			o,45	o,22
	pm	M		
		S	0,10	0,20
	am	M	1,74	0,17
		S	0,34	0,15

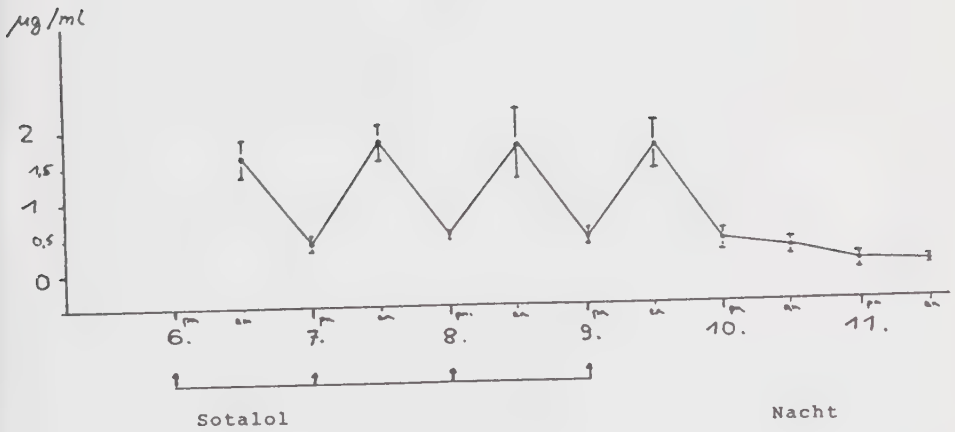
960 mg Sotalol

$\mu\text{g/ml}$			drug	recovery
			1,89	1,14
	pm	M		
		S	0,51	0,88
	am	M	5,41	0,66
		S	1,15	0,58

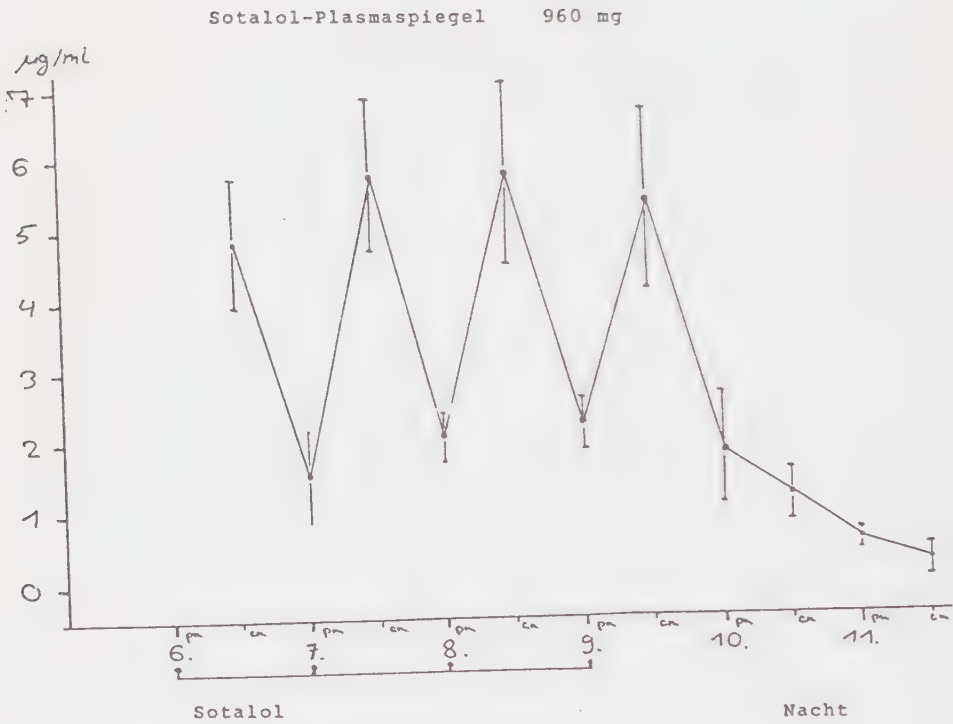
Graphik Nr. 1

Sotalol-Plasmaspiegel

320 mg



Graphik Nr. 2



3.2. Kardiovaskuläre Funktion

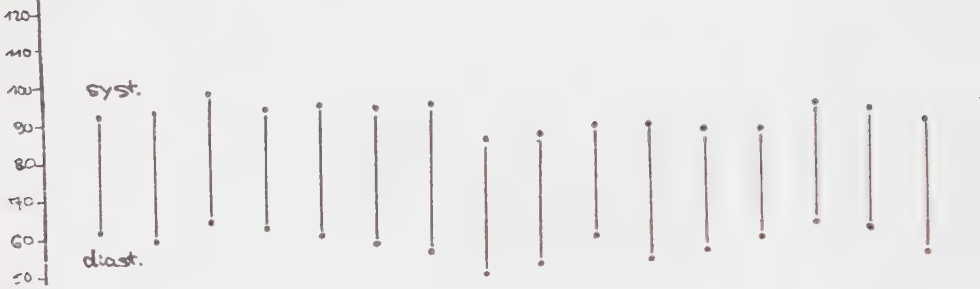
Das Verhalten von Blutdruck und Puls bei jeweils 320 mg und 960 mg Sotalol ist in den Abbildungen 3 und 4 graphisch dargestellt.

Die beiden Gruppen unterschieden sich im Ausmaß von Blutdruck- und Pulsveränderungen nicht nennenswert. Ein leichtes Absinken von Blutdruck und Puls zeigt sich am Morgen, d.h. neun Stunden nach Medikamenteneinnahme, gemessen nach dem Aufstehen der Versuchspersonen. Am darauffolgenden Abend waren keine auffälligen Veränderungen von Blutdruck- und Pulsverhalten erkennbar. Die Graphiken Nr. 3 und Nr. 4 zeigen den Effekt von Sotalol in der Gruppe mit 320 mg Sotalol ($n = 6$) und der Gruppe mit 960 mg Sotalol ($n = 6$). Blutdruck und Puls wurden 8 Uhr morgens (am) nach dem Aufwachen, d.h. zehn Stunden nach der Verabreichung der jeweiligen Sotaloldosis und abends vor dem Zubettgehen gemessen (pm). Mittelwerte sind dargestellt.

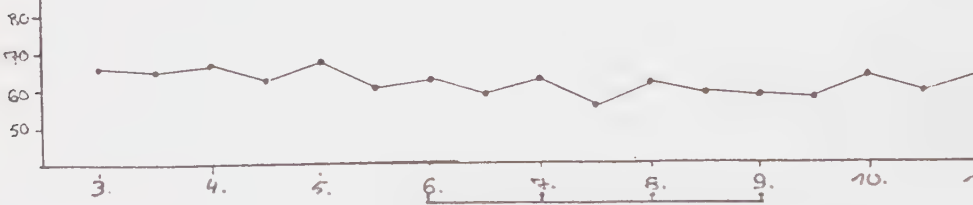
Graphik Nr. 3

Kreislauffunktion 320 mg Sotalol

mm Hg Blutdruck



p/min Puls

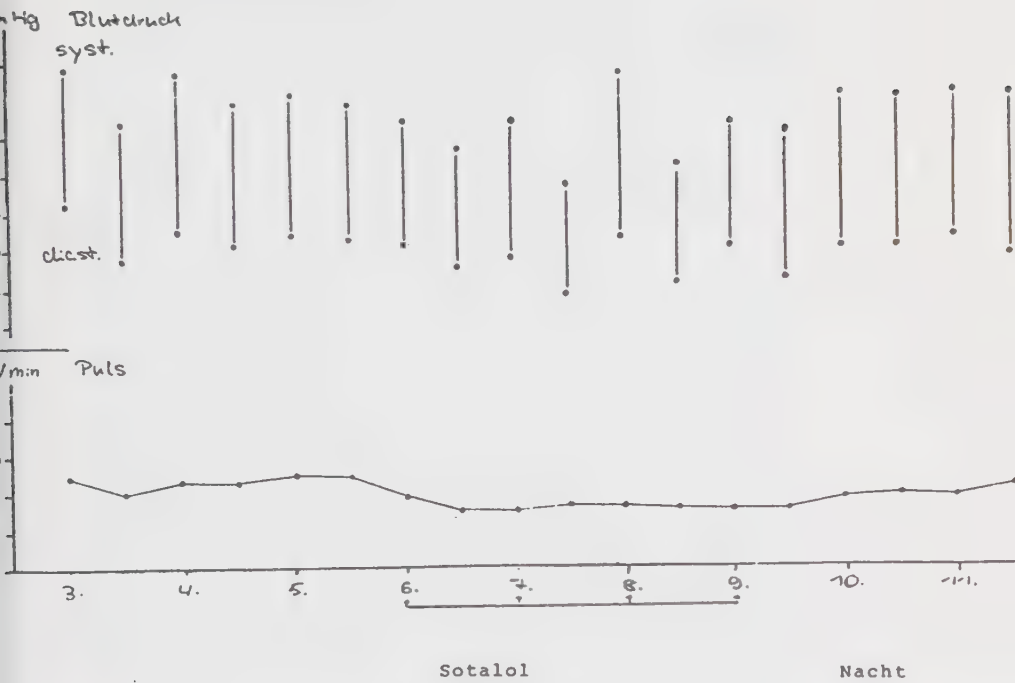


Sotalol

Nacht

Graphik Nr. 4

Kreislauffunktion 960 mg Sotalol



3.3. Schlafuntersuchungen

3.3.1. Subjektive Schlafqualität:

Von den Versuchspersonen wurden am Morgen (a.m.), am Abend (p.m.) und vor dem Einschlafen Fragebögen ausgefüllt, die nach einem Punktesystem durch ein spezielles Computerprogramm ausgewertet wurden (die Fragebögen sind im Anhang 6.1. dargestellt).

3.3.2. Auswertung der subjektiven Daten

Die subjektive Beurteilung der Stimmung und der Schlafqualität mittels Fragebögen ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Sotalol und Placebo. Dies gilt für beide Dosisgruppen. Siehe hierzu die folgenden Abbildungen 10 und 11.

Alpträume wurden nicht berichtet.

Trendmäßig nahm die Müdigkeit am Morgen nach Sotalol ab (Abbildung 10.2 und 11.2).

Die Schlafqualität wurde als besser beurteilt (Abbildung 10.5.1. und 11.5.1).

Subjektiv war die Einschlafdauer bei 320 mg unter Sotalol verlängert, nach Absetzen wieder normalisiert (Abbildung 10.5.2.).

Bei 960 mg Sotalol war die subjektive Einschlafdauer verkürzt, nach Absetzen weiterer Trend zur Verkürzung (Abbildung 11.5.2.).

Drei Versuchspersonen klagten über Kopfschmerzen, eine über Schwindel, eine weitere über einmalige Sensation, ein "prickelndes Gefühl, als ob sie von einem elektrischen Strom berührt würde".

Bei einer weiteren Versuchsperson nahmen die Parameter Schwitzen und feuchte Hände unter Sotalol ab; die Schlafqualität wurde von ihr auch subjektiv besser beurteilt. Das Item Nervosität nahm insgesamt unter Sotalol trendmäßig ab.

Abb. 10:

Gruppe mit 320 mg Sotalol

1. Physische Empfindungen und Beschwerden

		baseline	drug	recovery
pm	M	3,55	4,54	4,66
	S	4,16	4,29	3,77
mm	M	3,0	3,0	3,16
	S	2,89	2,1	2,03
am	M	2,72	3,25	3,25
	S	2,44	2,77	2,09

2. müde / wach

		baseline	drug	recovery
pm	M	3,55	3,04	3,83
	S	2,00	1,96	2,91
mm	M	4,44	6,25	5,58
	S	1,80	5,26	1,60
am	M	4,50	5,41	4,58
	S	1,30	5,08	1,44

3. Psychisches Befinden

		baseline	drug	recovery
pm	M	60,38	53,04	63,75
	S	17,61	25,60	15,88
am	M	68,11	58,95	63,16
	S	19,67	18,88	14,48

4. Traumhäufigkeit

		baseline	drug	recovery
am	M	2,87	2,12	3,25
	S	3,18	1,82	3,36

5. Subjektive Beurteilung der Versuchsnächte (am)

1. Schlafqualität (%)

	baseline	drug	recovery
M	105,55	106,66	99,16
S	20,06	21,19	20,65

2. Einschlafdauer (Latenz) (%)

	baseline	drug	recovery
M	91,66	105,0	102,50
S	18,55	11,03	16,02

3. durchgeschlafen (%)

	baseline	drug	recovery
M	94,44	98,75	91,66
S	24,06	19,40	22,08

4. während des Schlafes aufgewacht

	baseline	drug	recovery
M	1,94	1,12	1,58
S	1,51	1,22	1,37

5. Schlafgefühl

	baseline	drug	recovery
M	1,61	1,37	2,25
S	0,77	0,96	0,96

6. morgens aufgewacht

	baseline	drug	recovery
M	0,27	0,50	0,41
S	0,46	0,51	0,51

7. Störungen des Schlafes durch äußere Faktoren

	baseline	drug	recovery
M	3,16	2,29	2,33
S	3,71	3,01	1,82

Abb. 11:

Gruppe mit 960 mg Sotalol

1. Physische Empfindungen und Beschwerden

		baseline	drug	recovery
pm	M	1,33	1,37	2,00
	S	1,15	1,45	1,77
mm	M	1,41	1,56	1,75
	S	0,99	0,96	1,16
am	M	1,33	2,00	1,50
	S	0,98	1,21	0,75

2. müde / wach

		baseline	drug	recovery
pm	M	3,66	5,00	3,75
	S	2,87	3,61	2,05
mm	M	4,33	5,25	4,37
	S	2,23	2,23	1,84
am	M	5,83	6,12	4,87
	S	2,52	3,22	1,55

3. Psychisches Befinden

		baseline	drug	recovery
pm	M	42,41	44,75	43,00
	S	16,18	18,60	12,99
am	M	61,41	59,81	54,62
	S	20,10	20,97	22,16

4. Traumhäufigkeit

		baseline	drug	recovery
am	M	1,29	1,62	0,62
	S	1,17	1,46	1,18

5. Subjektive Beurteilung der versuchsnächte (am)

1. Schlafqualität (%)

	baseline	drug	recovery
M	95,83	99,68	110,00
S	12,40	6,44	17,72

2. Einschlafdauer (Latenz) (%)

	baseline	drug	recovery
M	107,08	105,93	100,62
S	15,14	8,79	1,76

3. durchgeschlafen (%)

	baseline	drug	recovery
M	95,41	95,31	110,00
S	8,90	8,05	17,72

4. während des Schlafes aufgewacht

	baseline	drug	recovery
M	1,16	1,06	1,00
S	0,93	1,18	1,06

5. Schlafgefühl

	baseline	drug	recovery
M	1,58	1,31	1,25
S	0,79	0,87	0,46

6. morgens aufgewacht

	baseline	drug	recovery
M	0,41	0,68	0,75
S	0,51	0,47	0,46

7. Störung des Schlafes durch äußere Faktoren

	baseline	drug	recovery
M	1,16	0,37	0,25
S	1,80	0,61	0,46

3.3.3. Auswertung der Schlafstadien

An verschiedenen Tends zeigte sich unter 320 mg Sotalol eine Verkürzung von Stadium 3 und 4 (Slow-Wave-Sleep) (Graphik Nr. 8 und Abb. Nr. 12.5.).

Weiterhin fand sich unter 320 mg eine Zunahme von Stadium 2 und Stadium REM (Graphik Nr. 7 und 9 und Abb. Nr. 12.4 und 12.6).

Exakt gegensätzliche Effekte zeigten sich für 960 mg Sotalol:

Eine Zunahme von Stadium 3 und 4 wurden festgestellt (Graphik Nr. 13 und Abb. 14.5.).

Stadium 2 und REM nahmen hingegen ab (Graphik Nr. 12 und 14 und Abb. Nr. 14.4. und 14.6.).

Gemeinsam waren beiden Dosierungen eine nicht signifikante Tendenz zu einer Verlängerung der Schlaflatenz, d.h. der Einschlafzeit unter Sotalol (Graphik Nr. 5 und 10 und Abb. Nr. 12.1. und 14.1.).

Nach dem Absetzen zeigte sich ebenfalls bei beiden Dosierungen eine Abnahme der Schlaflatenz (Graphik Nr. 5 und 10 und Abb. Nr. 12.1. und 14.1.).

Das gleiche Bild ergab sich bei der Latenz von Stadium REM (Abb. Nr. 12.2. und 14.2.).

Wenn man die Nächte in drei gleiche Drittel teilt, wurden folgende, nicht signifikante Veränderungen gefunden:

1. Bei 320 mg Sotalol wurden Stadium 3 und 4 im dritten Teil der Nacht verkürzt (Abb. Nr. 13.2)
2. Bei 960 mg Sotalol wurde Stadium 2 während des ersten Drittels der Nacht verkürzt (Abb. Nr. 15).

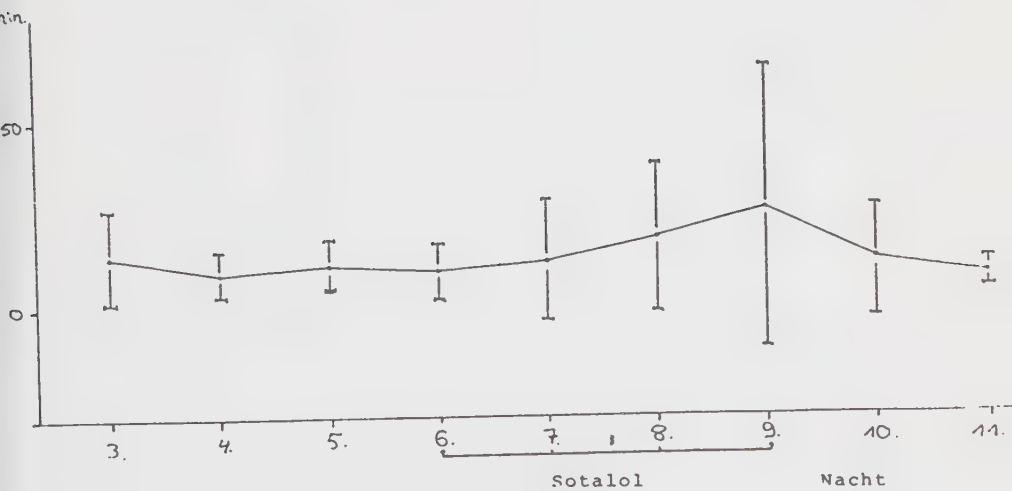
Alle anderen Schlafparameter wiesen während und nach Sotalol keinerlei erkennbare Veränderungen oder Trends auf.

Durch keine der oben aufgeführten Veränderungen wurde das Schlafprofil bzw. die Schlafarchitektur signifikant umgestaltet.

Graphik Nr. 5

Schlaflatenz in Minuten

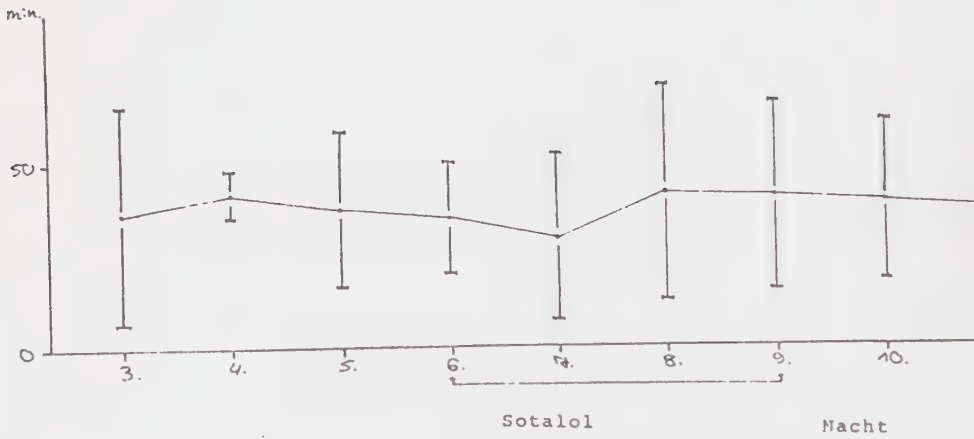
320 mg Sotalol



Graphik Nr. 6

Gesamtstadium I in Minuten
während SPT

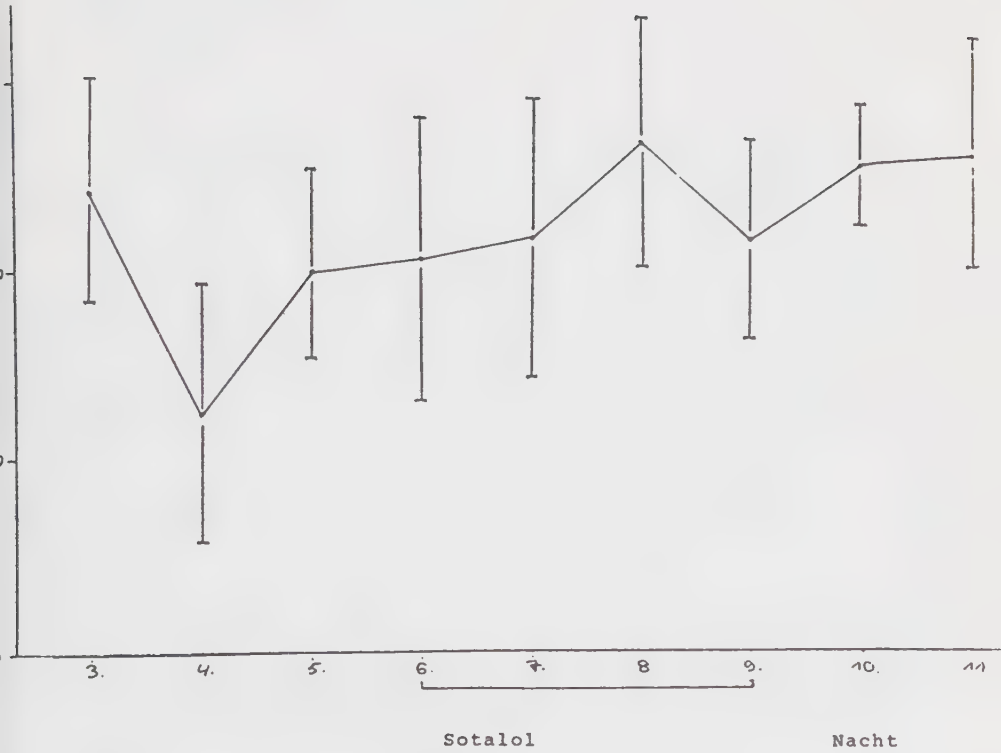
320 mg Sotalol



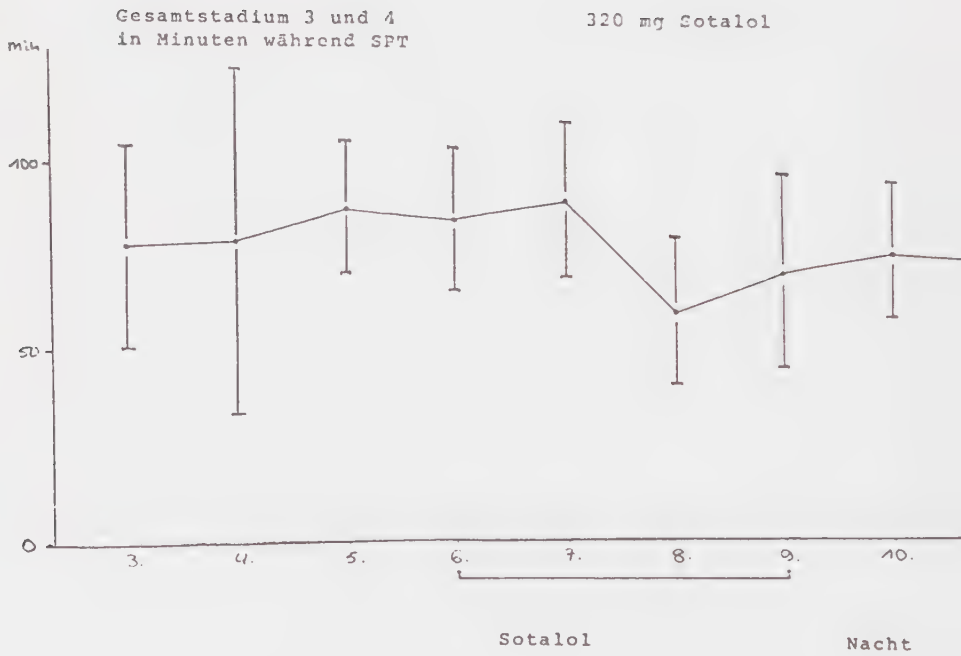
Graphik Nr. 7

Gesamtstadium 2 in Minuten
während SPT

320 mg Sotalol



Graphik Nr. 8



Graphik Nr. 9

Gesamtstadium REM in Minuten
während SPT

320 mg Sotalol

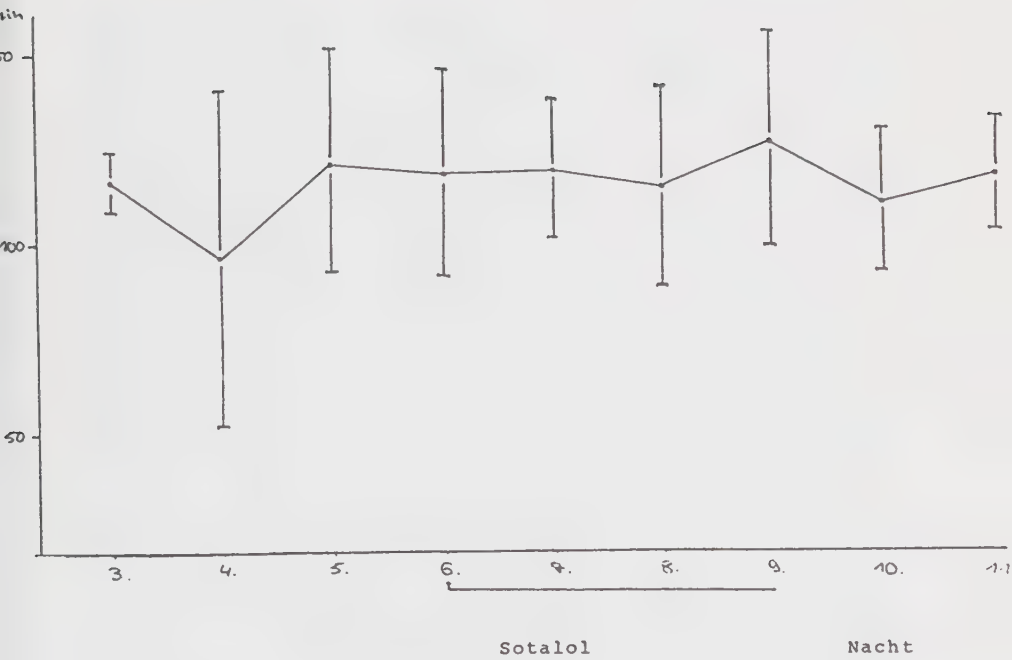


Abb. 12:

Gruppe mit 320 mg Sotalol

		baseline	drug	recovery
1. Schlaflatenz				
Latenz von Stadium 2	M	11,37	16,41	10,16
	S	6,70	14,81	7,64
2. Latenz von Stadium REM	M	57,76	63,25	61,45
	S	12,41	15,05	8,95
3. Stadium 1	M	37,33	36,66	37,66
	S	13,82	20,68	20,15
4. Stadium 2	M	194,48	213,37	229,25
	S	26,14	22,61	18,72
5. Stadium 3 und 4	M	81,62	75,50	73,50
	S	26,55	14,88	14,32
6. Stadium REM	M	111,48	119,75	114,25
	S	19,94	22,24	11,64
7. Stadium MT	M	1,81	1,31	2,10
	S	1,25	0,44	1,27
8. Wachzeit	M	5,88	5,53	4,60
	S	3,90	3,90	3,08
9. Schlafzeit	M	450,16	446,33	458,16
	S	11,63	19,45	11,92
10. Stadienwechsel	M	124,83	110,66	116,66
	S	34,96	31,15	29,18

ad 1. und 2.: Angaben in Minuten

ad 3. bis 9.: Angaben in Minuten während SPT

ad 7. MT= Movement Time

Effekte von Sotalol (320 mg) auf Schlafstadien verglichen mit Placebo vor und nach Behandlung (Verum).

Die Zahlen entsprechen Mittelwerten und ihren Standardabweichungen

Die statistische Analyse (t-Test) zeigte keine Werte unter p 0,05

Abb. 13:

Gruppe mit 320 mg Sotalol

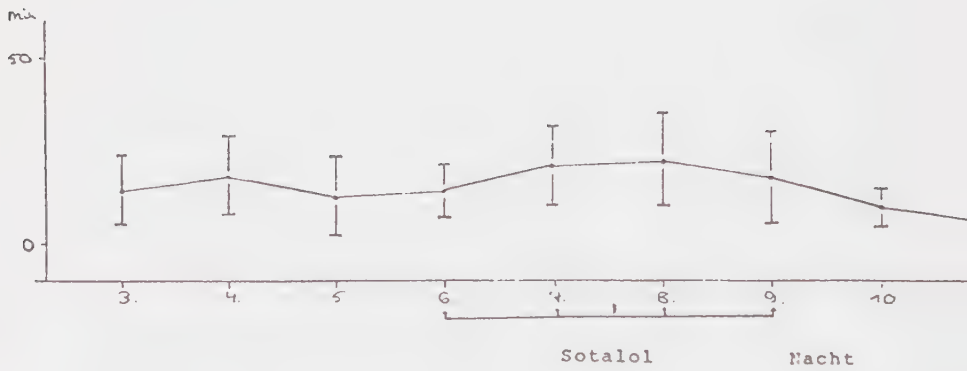
	baseline	drug	recovery
1. zweites Drittel der Nacht			
Stadium 3 und 4	M 18,83 S 10,97	18,95 3,39	13,70 4,67
2. drittes Drittel der Nacht			
Stadium 3 und 4	M 10,08 S 1,41	4,68 3,09	2,58 2,17

1. und 2.: Angaben in Minuten während SPT

Graphik Nr. 10

Schlaflatenz in Minuten

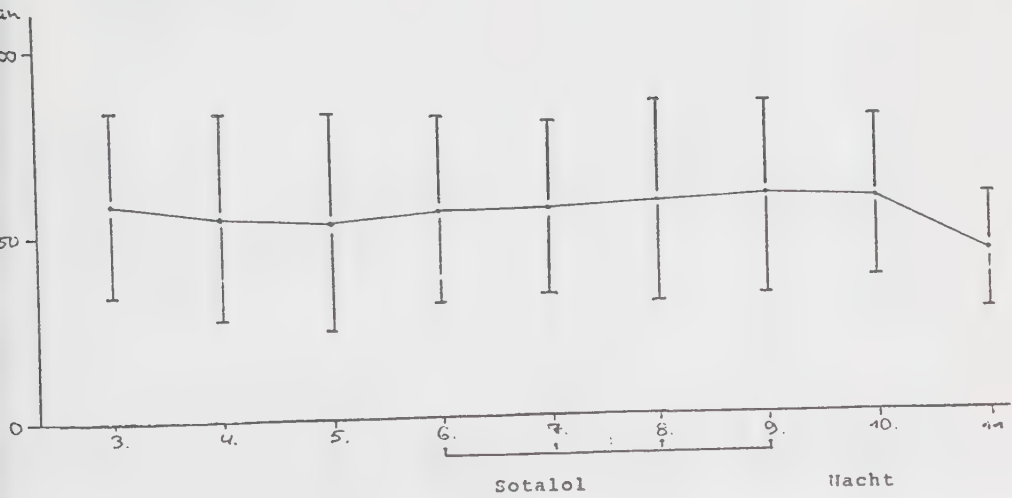
960 mg Sotalol



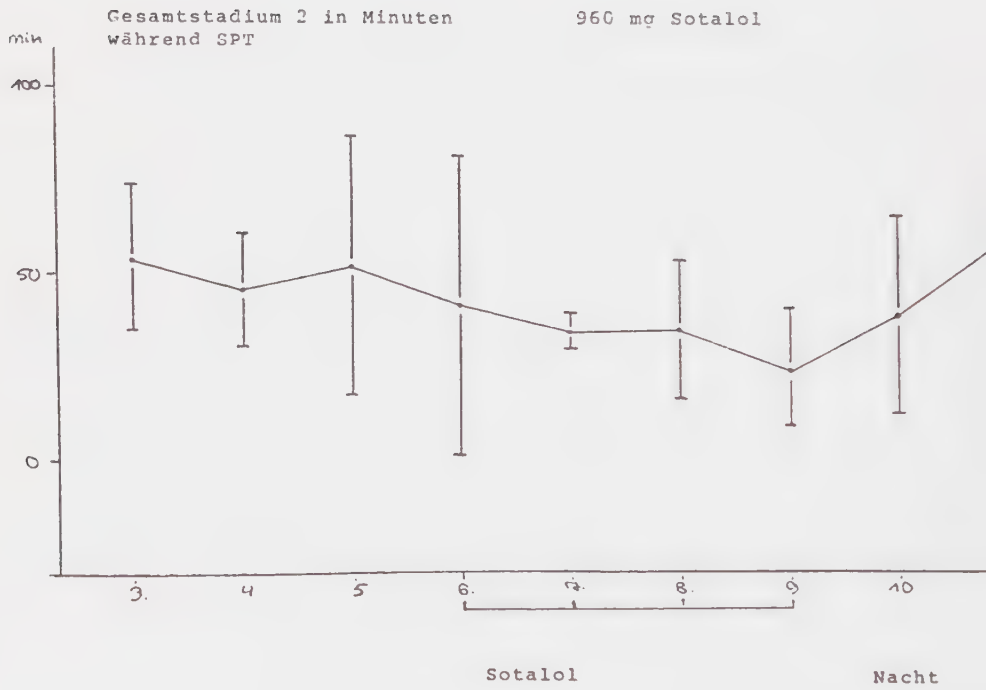
Graphik Nr. 11

Gesamtstadium I in Minuten
während SPT

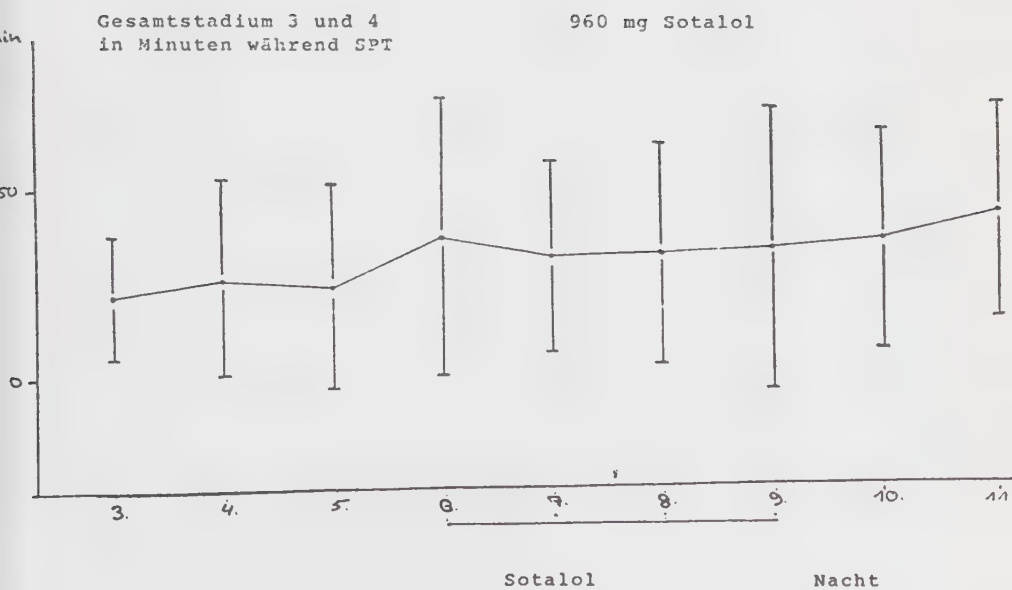
960 mg Sotalol



Graphik Nr. 12



Graphik Nr. 13



Graphik Nr. 14

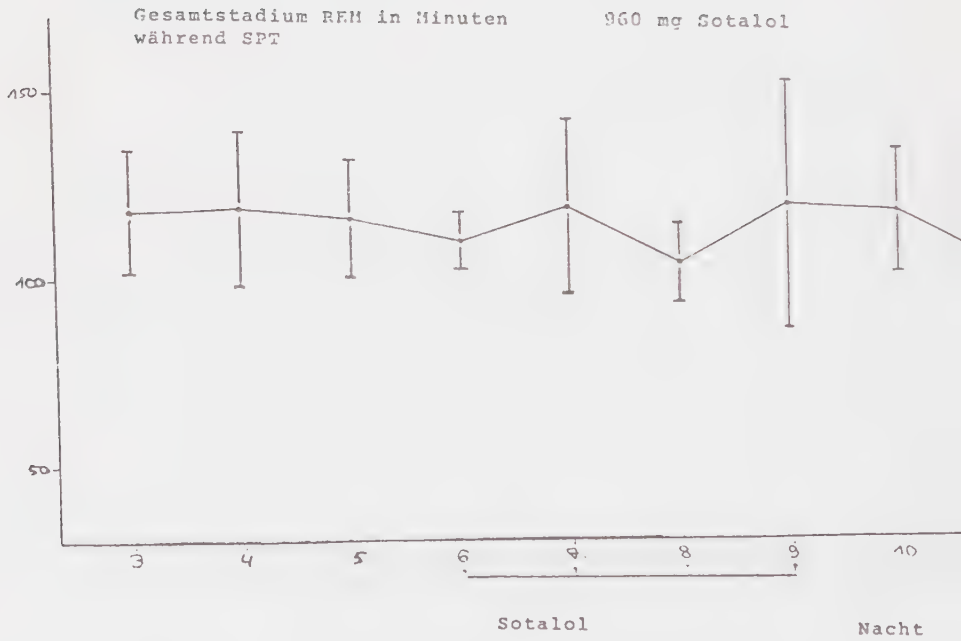


Abb. 14:

Gruppe mit 960 mg Sotalol

		baseline	drug	recovery
1. Schlaflatenz				
Latenz von Stadium 2	M	15,26	17,75	7,81
	S	5,86	8,37	4,55
2. Latenz von Stadium REM	M	56,20	59,20	51,25
	S	13,05	12,82	10,90
3. Stadium 1	M	54,20	57,60	49,75
	S	22,02	19,38	18,39
4. Stadium 2	M	243,16	228,95	248,31
	S	24,23	16,45	22,48
5. Stadium 3 und 4	M	34,13	41,07	38,87
	S	28,70	33,07	28,54
6. Stadium REM	M	115,43	112,82	109,00
	S	15,56	15,86	15,69
7. Stadium MT	M	3,54	3,44	7,17
	S	2,58	2,40	5,35
8. Wachzeit	M	10,06	9,94	8,02
	S	5,01	8,49	10,95
9. Schlafzeit	M	450,60	443,20	453,75
	S	6,18	13,14	15,90
10. Stadienwechsel	M	103,20	123,40	123,25
	S	31,88	34,20	29,48

ad 1. und 2.: Angaben in Minuten

ad 3. bis 9.: Angaben in Minuten während SPT

Effekte von Sotalol (960 mg) auf Schlafstadien verglichen mit Placebo vor und nach Behandlung (Verum).

Die Zahlen entsprechen Mittelwerten und ihren Standardabweichungen. Die statistische Analyse (t-Test) zeigte keine Werte unter $p < 0,05$.

Abb. 15:

Gruppe mit 960 mg Sotalol

Erstes Drittel der Nacht

		baseline	drug	recovery
Stadium 2	M	87,04	77,56	86,18
		13,28	14,84	11,09

Angabe in Minuten während SPT

4. Diskussion

4.1. Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit der vorhandenen Literatur

Nach der Hypothese von M. Jouvet wird der Schlaf/Wach-Zyklus durch zwei Systeme gesteuert: das adrenerge System ist für den Wachzustand verantwortlich, das serotonerge System für den Schlaf (48). In der Kombination mit der Serotoninvorstufe L-Tryptophan waren Betarezeptorenblocker bei Tieren schlaffördernd (Koella) (54). In der Studie von Rüther et al. bestätigten die Ergebnisse ihres Versuches einer kombinierten Gabe von L-Tryptophan und dem Betablocker Oxprenolol die signifikante Vermehrung des Slow-Wave-Sleep beim Menschen (83). Im Tierversuch hatten die Betarezeptorenblocker wie Propranolol einen schlafverlängernden Effekt (Laverty und Taylor, 1968, (63). Delbarre und Schmitt, 1971 (17). Kaye und Godtlibsen sahen 1977 unter Acebutolol und Metoprolol vorübergehende Effekte aus den Schlaf (51). Jüngste Studien zeigten keine nennenswerten Auswirkungen von Betarezeptorenblockern auf das Schlaf-EEG (8).

4.2. Pharmakokinetik

In der Pharmakokinetik von Sotalol ergaben die Plasmaspiegel Hinweise für eine konstante Resorption mit nur geringen interindividuellen Unterschieden. Die Resorption war in dem beschriebenen Dosisbereich linear. Der dreifach höhere Plasmaspiegel bei 960 mg mit 5,4 µg/ml gegenüber 1,7 µg/ml bei 320 mg Sotalol entsprach den Ergebnissen von Schnelle (1978) (87).

Bei einer einmaligen täglichen Gabe fand eine Kumulation nicht statt. Der maximale Wirkspiegel wurde bereits nach der ersten Applikation erreicht.

4.3. Kardiovaskuläre Funktionen

In der vorliegenden Untersuchung wurde eine Gruppe gesunder Probanden mit einer mittleren Dosierung des Betarezeptorenblockers Sotalol behandelt, eine weitere mit der um das Dreifach höheren Dosierung, die damit an der oberen Grenze der therapeutischen Empfehlung für Hypertoniebehandlungen lag (55). Obwohl die Dosierung nicht einschleichend verabreicht wurde, wurden sowohl 320 mg Sotalol als auch 960 mg Sotalol sofort und gut vertragen, wobei darauf hinzuweisen wäre, daß es sich bei den Versuchspersonen um Probanden mit suffizienter Kreislaufregulation auf normotonem Niveau handelte.

Unverträglichkeitserscheinungen, wie sie bei einer Hypertoniebehandlung mit Betarezeptorenblockern meist am Behandlungsbeginn beobachtet werden, wie Mattigkeit, Schlaflosigkeit, Übelkeit, Durchfälle, konnten nicht festgestellt werden (74).

Die gute Verträglichkeit zeigte sich insbesondere auch in einer nur geringen Beeinflussung von Kreislaufparametern, Puls und Blutdruck, die zudem nur am Morgen der Versuchstage erkennbar war.

4.4. Zentrale Wirkung von Sotalol

4.4.1. Schlafuntersuchung

Bezüglich der Frage einer zentralen Wirkung von Sotalol ist die Gehirngängigkeit von ausschlaggebender Bedeutung.

Gemäß seiner schwachen Lipophilie dringt Sotalol nach einer einmaligen Gabe nur langsam in den Liquor ein, und erreicht höchstens 11,9 % des maximalen Plasmaspiegels. Nach 24 Stunden beträgt das Verhältnis von Liquor- zur Blutkonzentration nach einer einmaligen Verabreichung von 250 mg Sotalol 0,2 µg/l zu 0,4 µg/l (95).

Im Tierexperiment wurden im Rattengehirn nur 3 bis 4 % der Plasmakonzentration von Sotalol gefunden, was im Vergleich zu Propranolol (Gehirn zu Plasmakonzentration: 20 zu 1) bedeutend niedriger ist (96).

Die Untersuchungsergebnisse von Garvey und Ram sprechen für eine Kumulation von Sotalol im Gehirn, nach längerer wiederholter Gabe, im Tierversuch (28).

In unserer Untersuchung wurde keine Bestimmung von Sotalol im Liquor durchgeführt. Zur Prüfung der zentralen Wirkung dienten Schlafuntersuchungen.

Insgesamt war in den polygraphisch bestimmten Schlafvariablen kein signifikanter Unterschied zwischen Placebo und Sotalol festzustellen. Weder der subjektiv empfundene noch der objektiv untersuchte Schlaf wurde von Sotalol beeinflusst. Dies gilt auch für die Nächte nach der Sotalolmedikation (recovery), in denen keine signifikanten rebound-Phänomene beobachtet wurden.

Trendmäßig nahm unter 320 mg und 960 mg die Schlaflatenz zu. Unter 320 mg Sotalol nahmen Stadium 2 und Stadium REM trendmäßig zu; Stadium 3 und 4 nahmen ab. Das Umgekehrte zeigte sich bei 960 mg Sotalol.

Betarezeptorenblocker finden ein immer breiteres Anwendungsspektrum, neben der cardiologischen Therapie, z.B. in der antihypertensiven Therapie, bei Angina pectoris und in der Infarktprophylaxe (24, 29, 55, 74). Bei der Behandlung von Patienten mit Angstsyndrom sind Betablocker therapeutisch hilfreich.

Ein besonders gutes Ansprechen wurde bei Patienten mit vorwiegend vegetativen und somatischen Symptomen, wie Herzklopfen, starkem Schwitzen, etc. beobachtet, was nach Ansicht mehrerer Autoren hier für einen peripheren Wirkungsmodus der Betarezeptorenblocker spricht (32, 57).

Betablockern fehlt die sedierende Komponente, die Tranquillizer beinhalten. Die zentrale Wirkung der Major-Tranquillizer zeigte sich auch in Schlafstudien, in einer Abnahme der Schlaflatenz von REM und Slow-Wave-Sleep und eine Zunahme von Stadium 2 (50, 84).

4.4.2. Psychometrische Messungen und psychologische Parameter

Die in einer weiteren Teilstudie durchgeführten psychologischen Untersuchungen ergaben keinen deutlichen zentralen Effekt von Sotalol.

Es schien sich nur ein Trend anzudeuten, daß unter 320 mg Sotalol sogar eine Leistungsverbesserung eintrat, die bei 960 mg Sotalol wieder rückläufig war.

Dieses Leistungsprofil ähnelt den bei Anxiolyse wirkenden Medikamenten; daß die niedrigere Dosierung eine Leistungsverbesserung erbrachte, konnte nach Ansicht der Untersucher mit der von Sotalol bewirkten Blockade peripherer Streßreaktionen erklärt werden, die sich üblicherweise in psychologischen Tests negativ und leistungshemmend auswirken. Erst bei der höheren Dosierung von Sotalol in diesem Versuch könnte dann nach Meinung der Untersucher eine spezifische zentrale Wirkung einsetzen, da bei dieser Dosierung (960 mg Sotalol/die) geringe Mengen der Substanz im ZNS vorhanden sein dürften.

Die Abnahme der Variablen "Benommenheit" bei der psychologischen Untersuchung unter Sotalol war schwierig zu interpretieren und stand im Gegensatz zu den Befunden von Lader und Tyrer, die eher Zerstreuung und Müdigkeit unter Sotalol sahen. Die Versuchspersonen in unserer Studie hatten sich am Morgen nach Sotalol eher frisch gefühlt (22).

4.4.3. Wirkung von Sotalol auf das Pharmako-EEG

In unserer Studie zeigte sich der direkte zentrale Effekt nur in der Studie der EEG-Leistungsspektren. Nach Ansicht der Untersucher ist die EEG-Spektralanalyse ein sensibleres Instrument zur Entdeckung eines pharmakoinduzierten Effektes auf das ZNS; besonders wenn dieser nur sehr subtil ist, wie bei dem Betarezeptorenblocker Sotalol (44). (Siehe hierzu auch: 1.4.6. S. 35).

4.4.4. Ausblick

Es wäre von Interesse zu sehen, ob Betarezeptorenblocker im Einsatz bei Patienten mit Angstsyndromen dazu geeignet sind, eventuell abhängig von ihrer Hydrophilie bzw. Lipophilie, den häufig bestehenden Circulus vitiosus von vegetativer Symptomatik (z.B. Herzjagen, Schwitzen), hier möglicher peripherer Angriffspunkt der Betarezeptorenblocker, und den sich daraus ergebenden Schlafstörungen, hier möglicher (zusätzlicher) zentraler Angriffspunkt der Betarezeptorenblocker, zu durchbrechen.

Um weitere Erkenntnisse zu gewinnen, wären auch Untersuchungen über Liquorkonzentrationen nach längerer Gabe von Betarezeptorenblockern unter Berücksichtigung ihrer hydrophilen bzw. lipophilen Eigenschaften, beim Menschen wichtig.

5. Zusammenfassung

Betarezeptorenblocker zeigen sowohl im Tierversuch, wie auch bei Studien an Menschen, Wirkungen auf das ZNS. Um den zentralen Wirkungsmechanismus der Betablocker zu erforschen, haben wir in unserer Studie die Wirkung des hydrophilen Betarezeptorenblockers Sotalol auf das Schlaf-EEG untersucht.

Sotalol wurde im Rahmen einer elf Tage dauernden Doppelblindstudie in einer Dosierung von 320 mg und 960 mg pro Tag an zwölf gesunden Versuchspersonen beiderlei Geschlechts, eingeteilt in zwei Gruppen, an vier konsekutiven Tagen verabreicht. Zwei Nächte dienten zur Adaption an die Versuchsbedingungen, drei Tage vor und zwei Tage nach Sotalol wurde zur Kontrolle Placebo gegeben. Das Medikament wurde um 22.00 Uhr eingenommen; je sechs Versuchspersonen erhielten 320 mg und 960 mg Sotalol peroral.

Nach einer Stunde und nach neun Stunden wurden Puls und Blutdruck gemessen.

Die Plasmaspiegel wurden in Blutproben bestimmt, die nach 10 und 24 Stunden abgenommen waren.

Nach einer Stunde wurde über acht Stunden das Schlaf-EEG abgeleitet.

Zur Erfassung der subjektiven Parameter wurden vor, unter und nach Sotalol Fragebögen ausgefüllt.

Die kardiovaskulären Untersuchungen ergaben keinen nennenswerten Unterschied der beiden Gruppen in Blutdruck- und Pulsverhalten; bei einer generell hypotonen und bradycarden Ausgangslage der Versuchspersonen fielen beide Parameter am Morgen nach Medikamenteneinnahme leicht ab.

Der durchschnittliche Plasmaspiegel von Sotalol lag nach Gabe von 320 mg Sotalol bei 1,74 µg Sotalol/ml, nach Gabe von 960 mg bei 5,41 µg Sotalol/ml. Dies ergibt ein Verhältnis von 1 : 3,1, entsprechend der Pharmakokinetik von Sotalol, die einem linearen Absorptionsprozess 1.-Ordnung folgt.

Das Schlaf-EEG wurde zunächst visuell nach der Methode Rechtschaffen und Kales in Schlafstadien eingeteilt und anschließend durch Computer mit t-Test statistisch ausgewertet, sowie auch in Beziehung zur jeweiligen Plasma-Sotalol-Konzentration gesetzt. In der vorliegenden Studie zeigte sich kein signifikanter Einfluß des Betarezeptorenblockers Sotalol auf den Schlaf gesunder Versuchspersonen. Das Schlafprofil wurde nicht beeinflußt, es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede innerhalb und zwischen beiden Versuchsgruppen.

Auch die Auswertung der Fragebögen beider Gruppen ergab keine signifikanten Veränderungen in der Beurteilung der subjektiven Schlafqualität. Unverträglichkeitsreaktionen wurden bei den gesunden Versuchspersonen ebenfalls nicht beobachtet.

Gegenstand künftiger Studien zur Erforschung zentralnervöser Wirkungen von Betarezeptorenblocker könnte auch die Gegenüberstellung der Schlaf-EEGs hydrophiler und lipophiler Betarezeptorenblocker, nach wiederholter Gabe, in Beziehung zu ihrer Liquorkonzentration sein (wir hatten im Rahmen unserer Studie die Liquorkonzentration von Sotalol nicht bestimmt). Personengruppen mit Hypertonie oder auch Angina pectoris sollten gesondert untersucht werden, zumal auch bei diesen u.a. Schlafstörungen wie Schlaflosigkeit und Alpträume berichtet wurden.

6.1. Fragebögen

Fragebogen am morgen (am)

1. Die folgenden Fragen beziehen sich auf die Starke körperlicher Empfindungen und Beschwerden.

Kreuzen Sie bitte jeweils das Kästchen an, das Ihrem Jetzigen Zustand entspricht.

stark	erheb-	merk-	kaum	nicht
	lich	lich		

Allgemeines Schwächegefühl

Müdigkeit

Schwindelgefühl

Schwitzen

feuchte Hände

Frieren

Wetterfühligkeit

Kopfschmerzen

Schmerzen anderer Art

Hustenreiz, Räuspern

Herzklopfen

Magenbeschwerden

Hungergefühl

zitterig

Verkrampfen des Körpers

Nervosität

2. Wie müde bzw. wach sind Sie jetzt ?

totmüde	sehr	müde	leicht	weder	gerade	ziemlich	sehr	hell
	müde		müde	noch	wach	wach	wach	wach

3. Fragebogen zum augenblicklichen Befinden

Ich bin, ich fühle mich
im Augenblick

Trifft am ehesten zu:

ganz	über- wiegend	ziemlich	etwas	gar nicht
------	------------------	----------	-------	--------------

aktiv
unbefangen
ängstlich
heiter
gelangweilt
nachdenklich
konzentrationsfähig
unsicher
erfolgreich
erregt
gutgelaunt
leistungswillig
einfallreich
erschöpft
traurig
kontaktfreudig
mürrisch
angestrengt
antriebsstark
benommen
ruhig
fröhlich
träge
aufmerksam
reizbar
aufnahmefähig
verträumt
überfordert
gelöst
mißgestimmt
sorgenfoll
gedankenverloren
ärgerlich
leistungsfähig
zufrieden
denkfähig
gelassen
gereizt
gleichgültig
aggressiv
zielstrebig
bedrückt
tatkraftig
zuversichtlich
unausgeglichen

4. Haben Sie heute während der Nacht geträumt?

- Ja, mit Erinnerung daran
Ja, aber Inhalt vergessen
Nein, nicht geträumt

Wenn Ja, wie oft haben sie wohl geträumt? _____ mal

Können Sie einen oder mehrere Träume aus dieser Nacht jetzt aufschreiben?

5. Subjektive Beurteilung der Versuchsnacht

1. Wie gut haben Sie heute Nacht geschlafen?

Zur Beantwortung: Stellen Sie sich vor, daß Sie den Wert 100% ankreuzen würden, wenn Sie normal geschlafen haben. Haben Sie heute schlechter geschlafen, dann wählen Sie einen entsprechenden Wert zwischen 0 und 100%, haben Sie besser geschlafen als "normal", dann wählen Sie einen entsprechenden Wert zwischen 100 und 200%.

Wie gut haben Sie dann heute geschlafen?

_____ %

2. War die Dauer des Einschlafens normal (100%), kürzer als sonst (0 - 100%) oder länger (100-200%)

_____ %

3. Haben Sie heute Nacht so gut wie normal durchgeschlafen (100%) besser (100-200%) oder schlechter (0-100%)?

_____ %

4. Sind Sie während des Schlafes aufgewacht oder nicht? Was glauben Sie?

Aufgewacht___ Nicht aufgewacht___

bzw. wie oft?: _____

5. 5. Was würden Sie insgesamt sagen: Haben Sie eher ruhig oder eher unruhig geschlafen?

sehr ruhig	ziemlich ruhig	weder ruhig noch unruhig	ziemlich unruhig	sehr unruhig
---------------	-------------------	-----------------------------	---------------------	-----------------

6. Sind sie spontan heute morgen aufgewacht oder wurden Sie geweckt?

spontan aufgewacht ____ Wurde geweckt ____

7. Wurden Sie heute Nacht durch eines der folgenden Dinge beim Schlafen gestört oder wurden Sie dadurch nicht gestört?:

nicht gestört	leicht gestört	ziemlich gestört	sehr gestört
------------------	-------------------	---------------------	-----------------

Elektroden

Bett

Raumklima

Geräusche

Anwesenheit der
Versuchsleiter

sonstiges

Fragebogen am Abend (pm)

Entsprechend Fragebogen am Morgen (am)

- Abschnitte 1. (allerdings bezogen auf den heutigen Zustand)
2. (id.)
3. (id.)

Fragebogen vor dem Einschlafen (mm)

Entsprechend Fragebogen am Morgen (am)

- Abschnitte 1. (id.)
2. (id.)

6.2. Literaturverzeichnis

1. Ahlquist, R.P.: A study of the adrenotropic receptors.
Am. J. Physiol. 153, 586 - 600, 1948
2. Ahlquist, R.P.: The Adrenergic receptor.
J. of pharmaceutical sciences, 55,
359 - 367, 1966
3. Anttila, M., Arstila, M., Pfeffer, M., Tikkanen, R.,
Vallinkeski, V., Sundquist, H.:
Human Pharmacokinetics of Sotalol
Acta pharmacol. et toxicol., 39,
118 - 128 (1936)
4. Bainbridge, J., Greenwood, D.T.:
Tranquillizing effects of propranolol
demonstrated in rats.
Neuropharmac. 10, 453 - 458, 1971
5. Barret, A.M., Fitzgerald, J.D.:
What ist a beta-blocker?
Amer. Heart J. 76, 712 - 714, 1968
6. Banst, U., Niemczyk, H.:
Further studies on the
adrenergic drugs on certical
Electroencephal. chir. Neurophysiol.
17, 261 - 271 (1964)
7. Berger, H.:
Über das Elektroencephalogramm des
Menschen.
Arch. Psychiat. Nervenkr. 87, 527 -
570 (1929)
8. Betts, T.A. und Alfard, C.:
Beta blocking drugs and sleep:
a controlled trial Dep. of Psychiat.,
Univ. of Birmingham and Dep. of
Neurophysiology, Univ. of Aston, G.B.
Medical Tribune 5, 27 (1983)

9. Boakes, R.J., Bradley, P.B., Brooks, N.,
Candy, J.M., Wolstercroft, J.M.:
Actions of noradrenaline, other
sympathomimetic amines and antagonists
as neurons in the brainstems of the cat.
Brit. J. Pharmacol. 41, 462 - 479 (1971)
10. Bonn, J.A., Turner, P.:
D-Propranolol and anxiety.
Lancet I. 1355 - 1356, 1971
11. Brown, H.C., Corruthers, S.G., Kelky, J.G., Mc Devitt,
D.G., Shanks, R.G.:
Observation on the efficiency and
pharmacokinetics of Sotalol after
oral administration
Europ. J. clin. Pharmacol. 9, 367 -
372 (1976)
12. Bryan, P.C., Efiong, D. O., Stewart-Jones, J.:
Propranolol on tests of visual
functions and central nervous activity.
Br. J. clin. Pharm. 1, 82 - 84 (1974)
13. Connor, J.D., Rossi, G.V., Baker, W.W.:
Antagonism of intracaudate carbachol
tremor by local injections of cate-
cholamines.
J. Pharmac. exp. Ther. 155, 545 - 551 (1967)
14. Coulter, J.D., Lester, B.K., Williams, M.C.:
Reserpine and sleep.
Psycho-Pharmacologica (Bel.) 19,
134 - 147, by Springer Verlag (1971)
15. Dale, H.H.: On some physiological actions of ergot.
J. Physiol. 34, 163 - 206 (1906)

16. Day, M.D., Roach, A.G.:
 β -adrenergic receptors in the central nervous system of the rat concerned with control of arterial blood pressure and heart rate. *Nature New Biology* 242, 30 - 31 (1973)
17. Delbarre, B., Schmitt, H.:
 Sedative effects of alpha-sympathicomimetic drugs and their antagonism by adrenergic and cholinergic blocking drugs. *Europ. J. Pharmacol.* 13, 356 - 363 (1971)
18. Dell, P.:
 Intervention of an adrenergic mechanism during brainstem reticular activation in : Adrenergic mechanism.
 Ciba foundation symposium, 393 - 409, London, - Churchill 1960
19. Delorme, F.:
 Monocumines et sommeils. Etude polygraphique neuropharmacologique et histothinrique des etats de sommeil chez le chat.
 Thèse Université de Lyon, Imprimerie LMD (1966)
20. Dumleavy, D.L.F., Mac Lean, A.W., Oswald, J.:
 Debrisoquine, Guanethidine, Propranolol and human sleep.
 Psychopharmacologica (Berl.), 21, 101 - 110 (1971)
21. Dusan-Pegeretion, D., Froment, J.L.:
 Effets du disulfur sur les etats de sommeil chez le chat. *Compt. Rend. Soc. Biol. (Paris)* 162, 2141 - 2145 (1966)

22. Eberle, M.: Psychometrische Messungen zur zentralnervösen Wirksamkeit des Betarezeptorenblockers Sotalol
Inaugural Dissertation (1979)
Psychiatrische Klinik der Universität München
23. Felck, B., Hillarp, N.A., Thieme, G., Thorp, A.: Fluorescence of catecholamines and selected compounds condensed with formaldehyde.
J. Histochem. Cytochem. 10, 348 - 354 (1962)
24. Fitzgerald, J.D.: Inderal in angina pectoris
Wien. Klin. Wschr. 79, 332 - 336 (1967a)
25. Fitzgerald, J.D.: Propranolol induced depression
Br. Med. J. II, 372 - 373 (1967)
26. Garret, E.R., Schnelle, K.: Separation and spectrofluorometric assays of the beta-blocker sotalol from blood and urine.
J. Pharm. Sci. 60 (1971) 833
27. Garvey, H.L., Ram, N.: Centrally induced hypotensive effects of β -adrenergic blocking drugs, European Journal of Pharmacology 33, 283 - 294 (1975)
28. Garvey, H.L., Ram, N.: Comparative antihypertensive effects and tissue distribution of β -blocking drugs, J. Pharmacol. Exp. Ther. 194, 220 - 233 (1975).

29. Gillam, P.M.S., Prichard, B.N.C.:
Use of propranolol in angina pectoris
Br. Med. J. 2, 788 - 790 (1966)
30. Glaister, D.H., Harrison, M.H., Allnutt, M.F.:
Experimental cardiovascular stress
and the influence of oxprenolol. In:
Burley, D.M. et al. (Eds.): New perspectives
in β -blockade. Int. Symp.
Scanticon, Aarhus 1972 - Horsham,
England: CIBA 1973. p. 241
31. Granville-Großmann, K.L., Turner, P.:
The effect of propranolol on anxiety,
Lancet I, 788 (1966)
32. Granville-Grossmann, K.:
Propranolol, anxiety and the central
nervous system.
Br. J. clin. Pharmac. 1, 361 - 363 (1974)
33. Greenblatt, D.J., Shader, R.:
On the psychopharmacology of beta-
adrenergic blockade.
Curr. ther. Res. 14, 615 - 625 (1972)
34. Greenblatt, D.J., Koch-Weser, J.:
Adverse reactions to β -adrenergic blocking
drugs: a report from Boston Collaborative
Drug Surveillance Program
Drugs 7, 118 - 125 (1974)
35. Halberg, F., Anderson, J.A., Ertel, R., Berendes, M.:
Circadian rhythm in serum-5-Hydroxy-
proptamine of healthy men and male
patients with mental retardation.
J. Neuropsychiat. 2, 377 - 386 (1967)

36. Harms, D. et al.:
Vigilanz und Beta-Blockade (Einfluß des
Betablockers Atenolol und andere Sub-
stanzen auf die Reaktionszeit des
visuellen Systems.
Fortschritte der Medizin, 99,
313 (1981)
37. Hartmann, E.: The D-state and norpinephrine de-
pendent systems.
Int. Psychiatr. Clin. 7, 308 - 328 (1970)
38. Hartmann, E.: L-Tryptophan: a possible natural hypno-
tative substance
J. Amer. med. Ass. 230, 1680 (1974)
39. Hartmann, E., Zwillling, G.:
The effects of alpha und beta
adrenergic receptor blockers on
sleep in the rat
Pharmacol. Biochem. Behav. 5,
135 - 138 (1976)
40. Havlicek, V.: The effects of M-3M-dihydroxyphenyl-
servine (precursor of noradrenaline)
on the ECG of unrestrained rats.
Int. J. Neuropharmacol. 6,
83 - 89 (1967)
41. Hermansen, K.: Effect of Different Beta-adrenergic
Receptor Blocking Agents on Hexo-
barbital Induced Narcosis in Mice.
Acta pharmacol. et toxicol. 27,
453 - 460 (1969)
42. Hinselwood, R.D.:
Hallucinations and Propranolol
Brit. Med. J. 2, 445 (1969)

43. R. YU. Hyntcherok, M.A., Gilinsky, A.G., Yeliseyera et al.:
The central effects of the β -adrenergic blocking agent INPEA
Neuropharmacology, M. 609 - 614 (1972)
44. Irrgang V.: Zur zentralen Wirkung von Betablockern:
Wirkung von Sotalol auf das Pharmako-
EKG.
Inaugural Dissertation (1981)
Psychiatrische Klinik der Universität
München
45. Iyer, K.S., Gainganbitty, A., Radka, M.:
Central nervous system pharmacology
of Propranolol
Indian J. Physiol. Pharmacol. 19,
152 - 156 (1975)
46. Janke, W., Debus, G.:
Double-blind psychometric evaluation
of pimozide and haloperidol versus placebo
on emotionally labile volunteers
under the different work load conditions
Pharmakopsychiatr. 1, 34 - 51 (1972)
47. Jouvet, M.: Mechanism of the states of sleep:
cinemopharmacological approach
in Kety, S. S. et al. (Ed.)
Sleep and other states of consciousness.
William et Wilkins, Baltimore 1967
48. Jouvet, M.: Biogenic Amins and the states of sleep
Science 163, 32 - 41 (1969)
49. Jouvet, M.: The role of monoamines and acetylcholine
containing neurons in the regulation
of the sleep waking cycle
Erg. Physiol. GS, 166 - 307 (1972)

50. Kals, A., Hauser, G., Kales, J.P., Rickles, J.M.,
Rubin, T. R., Scharf, M.D., Ungerleider, J.T.,
Winters, G.D.:
Drug dependency: investigation of
stimulants and depressants
Ann. intern. Med. 70, 591 - 614 (1969)
51. Kaye, K., Godtlibsen, G.B.:
Effects of the β -adrenoceptor antagonists
acebutolol and metoprolol on sleep pattern
in normal subjects. Europ. J. clin.
Pharmacol. 12, 323 - 331 (1977)
52. Kaye, K., Godtlibsen, G.B.:
Central effects of the β -adrenergic
blocking agent acebutolol.
Europ. J. clin. Pharmacol. 12,
327 - 331 (1977)
53. Koella, W.: Physiologie des Schlafes
Kohlhammer. Urban-Taschenbuch Bd. 174 (1973)
54. Koella, W.: β -blockers and sleep. In: Kiehlholz, P. (Ed.)
 β -blockers and the central nervous system.
Bern, Stuttgart, Wien: Huber 1977. pp
174 - 183
55. Klein, G., Schnelle, K., Schinz, A., Überländer, V.:
Behandlung der arteriellen Hypertonie
mit dem Betarezeptorenblocker Sotalol.
Klinisch-pharmakologische Befunde.
Dtsch. med. Wschr. 102, 563 - 569 (1977)
56. Lader, M.H., Marks, J.M.:
Clinical Anxiety
William Heinemann Medical Books, Ltd.
London (1971)
57. Lader, M.H., Tyrer, P.J.:
Central and peripheral effects of
propranolol and sotalol in normal
human subjects. Brit. J. Pharmacol.
45, 557 - 560 (1972)

58. Lader, M.: The use of beta adrenergic blocking therapy in the treatment of anxiety
In: Advances in β -adrenergic blocking therapy - Sotalol.
Proceedings of an International Symposium Rome Italy: May 1974.
Volume II, 6 - 11
Excerpta Medica 1974
59. Lader, M.: In Stress and Anxiety in Modern Life.
Editors: C.D. Spielberger and J.G. Saassen. Winston, Washington, D.C. (1974a)
60. Lader, M.: The psychophysiology of mental illness
Routledge and Kegan, Paul, London (1974b)
61. Lands, A.M., Arnold, A., MacAnliff, J.P., Induena, F.P.,
Brown, T.G.jr.:
Nature, London 214, 597 - 598 (1967)
62. Langley, J.N.: On the reactions of cells and of nerve endings to certain poisons chiefly as regards the reactions of striated muscle to nicotine and to curare.
J. Physiol. London, 33, 374 - 413 (1905)
63. Laverty, R., Taylor, K.M.:
Propranolol uptake into the central nervous system and the effect on rat behaviour and amine metabolism.
J. Pharm. Pharmacol. 20, 605 - 609 (1968)
64. Leskovsky, G., Tardos, L.:
Some effects of propranolol on the central nervous system.
J. Pharm. Pharmacol. 17, 518 - 519 (1965)
65. Lish, P.M., Weikel, J.H., Dungan, K.W.:
Pharmacological and toxicological properties of two new beta-adrenergic receptor antagonists.
J. pharmacol. exp. Ther. 149, 161 - 173, 1965

66. Manuell, M.P., Mandell, A. J., Jacobsen, A.:
Biochemical and neurophysiological
studies of paradoxical sleep.
Rec. Advance biol. Psychiatr.
115 (1969)
67. Mondell, A.J., Spooner, C.E.:
Psychochemical research studies in
man. Science 162, 1442 - 1453 (1968)
68. Masuoka, D., Hansson, E.:
Autoradiographic distribution studies
of adrenergic blocking agents.
II. ¹⁴C Propranolol a β -receptor-type
blocker
Acta pharmacol. et toxicol. 25,
447 - 455 (1967)
69. Matsumoto, J., Jouvet, M.:
Effects de reserpine, DOPA et 5-MTP
sur les deux etats de sommeil.
C.R. Soc. Biol. 158, 2137 - 2140 (1964)
70. Matussek, N., Patschke, N.:
Beziehungen des Schlaf- und Wach-
rhythmus zum Noradrenalin- und
Serotoningehalt im Zentralnerven-
system von Hamstern
Med. exp. 11, 81 - 87 (1964)
71. Murmann, W., Almirante, L., Saccani-Guelfi, M.:
Central nervous system effects of
four β -adrenergic receptor blocking
agents. J. Pharm. Pharmac. 18,
317 - 318 (1966)

72. Ugle, C.W., Turner, P.:
The effects of oral doses of oxprenolol
and of propranolol on CNS function in
man. *J. Pharmacol. Clin. (Paris)* 1,
256 - 261 (1974)
73. Oswald, D., Ashcroft, G.W., Berger, R.J. et al.:
Some experiments in Ke chemisky of
normal sleep
Brit. J. Psychiat. 112, 391 (1966)
74. Prichard, B.N.C., Gillam, P.A.B.:
Use of propranolol in treatment of
hypertension
Brit. med. J. 2, 725 (1964)
75. Prichard, P.N.C., Boakes, A.J.:
The use of sotalol in the treatment
of hypertension. In: Smart, G. (Ed.)
*Advances in Beta-Adrenergic Blocking
Therapy-Sotalol*. Amsterdam: *Experpta
Medica* 1974 pp. IV/7-IV/24.
76. Pujol, J.F., Komet, J., Jouvet, M., Glowinstein, J.:
Increased turnover of central
norpinephrine during rebound of paradoxical
sleep in the rat.
Science 159, 112 - 114 (1968)
77. Quay, H.B.: Regional and circulation differences
in cerebral cortical serotonin
concentrations.
Life Sci., 4, 379 - 384 (1965)
78. Rechtschaffen, A., Kaler, A.:
A manual of standardised terminology
technics and scoring system fpr sleep
stags of human subjects.
Publication 204, Public Health Service,
US Government Printing Office (1968)

79. Rechtschaffen, A., Nolicavi, S., Watsen, R.,
Wincer, M.Z.:
Extraocular Potentials: A possible
Indicator of RGO activity in the human.
Psychophysiol. 7, 336 (1971)
80. Rinne, U.K., Malmgren S. P.:
Sotalol in the treatment of essential
tremor.
Exc. Med. Int. Congr. Ser. 341,
V 56 - 61 (1974)
81. Robinson, G.A., Butcher, R.U., Sutherland, E.U.:
Cyclic AMP, p. 225. Academic Press, New
York and London (1971)
82. RÜther, E., Davis, L., Paparek, M., Reichinger, M.,
Reiter, M., Rudolph, M.:
Pharmakologische Beeinflussung zentraler
serotonerger Mechanismen am Menschen
und Auswirkungen auf den Schlaf.
83. RÜther, E., Davis L., Piergies, A.:
Slow wave sleep increase with L-
Tryptophan and beta-adrenergic
inhibition in normal Volunteers.
Sleep 1976, pp 388 - 391
Ed.: Uvella W.P., Levin B., Basel
Pub. Manger, S., Basel
84. Schezu., B.: Psychopharmaka, Gehirntätigkeit und
Schlaf
Bibliotheca Psychiatrica, No. 155,
102 (1976)
85. Schmitt, F.O.: Macro-molecular Specificity and
Biological Memory.
F.O. Schmitt, Ed. M.I.F. Press,
Cambridge (1962)

86. Schnelle, K.: Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin 80, 1535 (1974)
87. Schnelle, K.: Klinische Pharmakologie einer Blockade der beta-adrenergen Rezeptoren mit Sotalol (MJ 1999).
München, Wien, Baltimore: Urban und Schwarzenberg (1978)
88. Scrazzalo, J.E.:
Comparison of Sotalol with Valium and placebo in the treatment of anxiety.
Exc. Med. Int. Congr. Ser. 341, V 18 - 26 (1974)
89. Segalis, T., Enill, S.:
Effects of central dopaminergic blockade with pimozide upon EEG stags and sleep in man.
Psychopharmacol. (Berl.) 41, 53 - 56 (1975)
90. Shanks, R.G., Brown, H.C., Carruthers, S.G., Kelly, J.G.: Clinical pharmacology of sotalol.
In: Snart, G. (Ed.):
Advances in Beta-adrenergic Blocking Therapy-Sotalol. Amsterdam: Excerpta Medica (1974). pp. 1/23-1/34.
91. Sinha, J.N., Srimal, R.C., Jain, B.P., Bhargava, P.:
The central muscle relaxant property of D.C.I., nethalide, and propranolol.
Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 165, 160 - 166 (1967)
92. Stephen, S.A.: Unwanted effects of propranolol.
Amer. J. Cardiol. 18, 463 (1966)

93. Stern, W.C., Hartmann, E.L.:
Catecholamines and desynchronized
sleep. APA Proceedings, 743 - 744 (1971)
94. Stern, W.C., Margane, P.J.:
Effects of reserpine on sleep and
brain biogenic amine levels in the
cat. (A). Psychopharmacologic
(Berl.) 28, 275 - 286 by Springer Verlag (1973)
95. Sundquist, H.: Circulatory effects of sotalol in
relation to concentrations in plasma
and liquor. In: Pharmacokinetic
and Hypotensive Effect of the Beta-
Blocker Sotalol. Academic Dissertation.
Turku Univ. Finland (1976)
96. Sundquist, H.: Tissue concentrations of propranolol,
practolol and sotalol in rat. In: loc.
cit. 81.
97. Turner, P.J., Granville-Grossman, K.L., Smart, J.V.:
Lancet 2, 1316 (1965)
98. Turner, P., Hedges, A.:
An investigation of the central
effects of oxperanolol. In: Burley, D.M.
et al (Ed): New perspectives in B-Blockade.
Int. Symp., Scanticon Aarhus 1972, Horsham,
England: CIBA 1973.p.269.
99. Tyrer, P.J., Lader, M.H.:
Brit. Med. J. 2, 14 (1974)
100. Tyrer, P.J.: Central and peripheral effects of
propranolol and sotalol at rats.
In: Tyrer.P.: The role of bodily
feelings in anxiety. Oxford University
Press 1976.
101. Waal, H.J.: Propranolol induced depression
Br. Med. J. 11, 50 (1967)

102. Williams, H.L.:

The new biology of sleep
J. Psychiatr. Rs. 8, 445 (1971)

103. Wimbish, G.H., Martz, R., Ferney, R.B.:

Combined effects of ethanol and
propranolol on sleep time in the
mense. Life sciences Vol. 20, 65 - 73,
(1977)

104. Wyatt, R.J., Fram, D.M., Kupfer, D.J., Snyder, F.:

Total prolonged drug-induced REM sleep
suppression in anxious - depressed
patients.
Arch. gen. Psychiatr. 24, 135 (1971)

105. Wyatt, R.J., Chase T.N., Kupfer, D.J., Scott, J.,
Snyder, F., Sjverdsma, A., Engelmann, K.:

Brain catecholamines and human
sleep.
Nature (Lond.) 233, 63 - 65 (1971a)

Lebenslauf

Name: Franz Michael Alfred Singer

Geboren: 1. September 1952 in Furth im Wald

Eltern: Dr. med. Franz Singer, Arzt f. Allgemeinmedizin
Hertha Singer, Hausfrau

Familienstand: verheiratet mit Dr. med. Sylvia Singer

Konfession: römisch-katholisch

Schulbildung: 1958 - 1963 Volksschule Furth im Wald
1963 - 1972 Neusprachlicher Zweig des Robert-Schumann-Gymnasiums Cham
Abschluß: Abitur

Studium: Ludwig-Maximilians-Universität München
Humanmedizin WS 1972/73 - SS 1979
September 1974 Ärztliche Vorprüfung
August 1975 1. Abschnitt d. Ärtzl. Prüfung
März 1978 2. Abschnitt der Ärtzl. Prüfung
Praktisches Jahr 1978, April bis 1979, März (Innere Medizin, Chirurgie, Psychiatrie)
April/Mai 1979 3. Abschnitt der Ärtzl. Prüfung

Approbation: 11. Juni 1979

Berufstätigkeit: ab 1. Oktober 1979 in der Med. Klinik der Städt. Krankenanstalten Bayreuth bis Februar 1983 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Kabelitz
ab März 1983 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Mäurer (Schwerpunkt Kardiologie) und Herrn Prof. Dr. Lutz (Schwerpunkt Gastroenterologie)

